FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1974 1975

THESE

N° 1876

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel VERDIER

Né le 31 Juillet 1944 à Perthes-en-Gatinais (77)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . . 1975 . . .

A PROPOS D'UN CAS DE TUMEUR PRIMITIVE DU FOIE CHEZ L'ENFANT A EVOLUTION SPONTANEMENT REGRESSIVE.

Président : M. R. LAPLANE, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1974

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel VERDIER

Né le 31 Juillet 1944 à Perthes-en-Gatinais (77)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

A PROPOS D'UN CAS DE TUMEUR PRIMITIVE DU FOIE CHEZ L'ENFANT A EVOLUTION SPONTANEMENT REGRESSIVE.

Président : M. R. LAPLANE, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

Doyens Honoraires : Professeur J. BERNARD - Professeur J.J. BERNIER

Professeurs Honoraires : M. AUBRY - C. LAUNAY - R. WORMS

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

Professeurs

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique Gastro-entérologie
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMACHALOUM	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé
C. DUFOURMENTAL	Professeur

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrégé
D. PEPIN	Prof. sans chaire

Psychiatrie Adulte

A. GORCEIX	Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS	Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET	Prof. sans chaire
D. LABRUNE	Prof. Agrégé

Gynécologie - Obstétrique

P. MORIN	Professeur
P. ENGELMANN	Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN	Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX	Prof. de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS	Prof. Agrégé

Pneumo-Phisiologie

L. ISRAEL	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine Légale et Toxicologie
M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur
J. ROUJEAU	Professeur
M. CHELLOUL	Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL	Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE	Prof. Agrégé
E. ECHTER	Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVALJEANTET	Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE	Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN	Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT	Professeur

Biophysique

A. DJOURNO	Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT	Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY	Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC	Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD	Prof. sans chaire
H. MAMO	Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE — Prof. Agrégé

Biochimie

M. BOURRILLON — Professeur
P. TIOLLAIS — Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT — Chargé de cours

Histologie

J. LAVEDAN — Prof. sans chaire
M. MAILLET — Prof. Agrégé
C. BOUTON — Chargé de cours

Anatomie

J.P. LAUSSAU — Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR — Chargé de cours

MEDECINS CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude- DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - HERRAULT André - LAVAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD - BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELTACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY R. LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véré - M.M. MAZZA R. MIKOL François - NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER P. - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACIENE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile - M.M. RONCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW VERGNON M. - VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève -

oOo

A mes Parents

En qui j'ai toujours trouvé aide et compréhension.

Avec ma plus profonde affection.

A ma Femme

Avec tout mon Amour.

A mes Enfants

A mes Beaux-Parents

Qui m'ont accueilli comme un fils.

Avec toute mon affection.

A mes Frères et Soeurs

A toute ma Famille

A tous mes Amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544728_0040

A Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.L. FONTAINE

Qui m'a proposé le sujet de cette thèse et qui m'a aidé et conseillé tout au long de ce travail.

Avec tous mes remerciements.

A Messieurs les Docteurs Cl. ROY

J. SAUGIER

J.M. SEINCE

Qu'ils trouvent ici la marque de ma profonde gratitude pour la qualité de l'accueil qu'ils m'ont toujours réservé.

Pour tout ce que j'ai appris à leurs côtés, je les remercie.

A tous mes Maîtres à la Faculté et dans les Hôpitaux en particulier

à Messieurs les Docteurs :

- J. BERNARD
- Di MATTEO
- C. DUFOURMONTEL
- B. DUPERRAT
- P. GRENET
- M. LAMOTTE
- X. POULIQUEN
- S. DE SEZE
- J.L. TRUELLE
- J. VILLIAUMEY

Qui m'ont enseigné mon métier.

Avec toute ma reconnaissance.

P L A N

Pages :

- INTRODUCTION 1

I - Observation clinique 3

II - Données cliniques, biologiques et radiologiques sur les tumeurs primitives du foie de l'enfant 18

III - Classification anatomo-pathologique des tumeurs primitives du foie de l'enfant 33

IV - Evolution et pronostic 46

V - Autres cas de tumeurs primitives du foie spontanément régressives chez l'enfant 51

VI - Discussion de l'observation présentée 63

- CONCLUSIONS 69

- BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

o0o

- Les tumeurs primitives du foie chez l'enfant sont rares, et ne représentent qu'un faible pourcentage des tumeurs abdominales, loin derrière les néphroblastomes et les sympathoblastomes.

- La clinique et la radiologie, avec en particulier l'artériographie permettent d'en confirmer rapidement le diagnostic. Mais l'étude histologique est parfois difficile, et la nature bénigne ou maligne de la tumeur ne peut pas toujours être précisée avec certitude.

- La variété dans l'appellation de ces tumeurs, et la diversité des classifications rencontrées ne font qu'entretenir cette difficulté diagnostique.

- Pourtant, de la nature histologique de la tumeur dépend en grande partie le pronostic. Dans le cas de tumeur bénigne, celui-ci est en règle bon, avec guérison après cure chirurgicale. Mais dans le cas de tumeur maligne ce pronostic, bien que grandement amélioré par les progrès de la chirurgie hépatique, reste médiocre, et les survies au-delà de cinq ans sont encore rares.

- Aussi, les tumeurs primitives du foie, bénignes ou malignes, à évolution spontanément régressive paraissent-elles tout-à-fait exceptionnelles. Si il est admis que certaines tumeurs vasculaires du type hémangio-endothéliome peuvent évoluer favorablement sans traitement, une telle évolution reste très discutée dans le cas de tumeurs primitives malignes. A tel point, que dans les rares exemples trouvés dans la littérature, ce diagnostic de malignité a toujours été remis en question, a postériori, au vu de cette évolution favorable.

Après avoir rapporté une observation de tumeur primitive du foie spontanément régressive, dont le diagnostic initial fut celui d'hépato carcinome très différencié, ce travail fera une mise au point sur l'état actuel de la classification anatomo-pathologique des tumeurs primitives du foie de l'enfant, et ayant résumé les observations identiques qui ont été publiées, il reprendra la discussion histologique qu'impose une telle évolution.

oOo

O B S E R V A T I O N C L I N I Q U E

oOo

L'enfant Christelle V..., née le 21 février 1970, est hospitalisée dans le Service de Pédiatrie de BOURGES le 24 mars 1971, à l'âge de 13 mois, à la suite de la découverte par le médecin traitant d'une tuméfaction abdominale.

Les antécédents médicaux de la petite Christelle, sont simples :

- la grossesse de la mère se déroula sans problème, et l'accouchement fut normal, à terme ; avec pour l'enfant un poids de naissance de 3,180 kg. et un APGAR à 10 à la première minute. La période néo-natale fut normale et dans les premiers mois de la vie, on note simplement une maladie de LEINER - MOUSSUS.

- L'enfant est vue à l'âge de 3 mois 1/2 par le Docteur SEINCE, pédiatre à BOURGES, pour infection O.R.L. avec otite. Hormis cette infection, l'examen à cette époque est normal, et les données staturo-pondérales ne montrent pas de retard du développement.

- L'enfant est revue à l'âge de 6 mois. L'examen clinique est normal, et l'on ne constate qu'un retard statural. Le poids est de 7,430 kg., la taille est de 62,5 cm. et le périmètre crânien de 40,7 cm. ; taille et périmètre crânien se situant au-dessous du dixième percentile. Le développement psycho-moteur est normal.

- Puis Christelle n'est plus revue avant son hospitalisation de mars 1971.

Les antécédents familiaux sont également très simples :

- La mère a 20 ans, le père a 23 ans, ils sont en bonne santé et n'ont aucun passé pathologique.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le début clinique de celle-ci semble se situer au mois de février 1971.

Christelle a un an. Elle présente une anorexie qui va progressivement croissante, des vomissements post-prandiaux, ainsi qu'une pâleur de plus en plus marquée. Mais il n'y a pas d'amaigrissement notable, pas de syndrome douloureux abdominal, pas d'ictère.

Ce début insidieux et progressif, n'attire pas tout de suite l'attention des parents. Ce sont les grands-parents, qui, ne voyant l'enfant que de temps en temps, constatent ces modifications de l'état général. Les parents montrent alors l'enfant à leur médecin traitant qui découvre la tumeur abdominale.

I - HOSPITALISATION A BOURGES

A l'entrée dans le service de Pédiatrie de BOURGES, on constate :

- Examen clinique :

Il existe une masse abdominale sus-ombilicale, ferme, indolore, saillante à l'épigastre, dépassant le rebord costal de quatre travers de doigt, occupant l'hypochondre droit, atteignant l'ombilic et dépassant la ligne médiane.

On remarque une légère circulation collatérale thoraco-abdominale, mais il n'y a pas de splénomégalie. Les fosses lombaires sont libres. Il n'y a pas d'adénopathies perceptibles. Le reste de l'examen (examen O.R.L., examen cardiaque, pulmonaire, revêtement cutané, neurologique, articulations...) est strictement normal.

- Examens complémentaires :

Ils apportent les éléments suivants :

1 - La numération formule sanguine montre :
- 4,5 millions de globules rouges
- 10 g. d'hémoglobine
- 15.800 globules blancs avec 49 % de neutrophiles, 2 % d'éosinophiles, 39 % de lymphocytes et 10 % de monocytes,
- 1.000.000 de plaquettes (chiffre contrôlé).

2 - La vitesse de sédimentation globulaire :

1re heure = 67 mm.

2e heure = 90 mm.

3 - La ponction de moelle : permet de constater l'existence d'un médullogramme normal.

4 - L'urée sanguine est à 0,38 g./l. et la glycémie à 1,03 g./l.

5 - Les examens radiologiques :

- la radiographie thoracique est normale

- le transit gastro duodénal montre : un refoulement de l'estomac et du cadre duodénal vers la gauche ; un refoulement du côlon transverse vers le bas.

- L'urographie intra-veineuse montre un rein droit abaissé, mais il n'y a aucune anomalie fonctionnelle.

Durant son hospitalisation, Christelle présente un décalage thermique oscillant entre 37°5 et 38° C ; une stagnation pondérale ; une persistance des vomissements. Avec cliniquement l'impression d'une augmentation de volume de la tumeur.

Sur ces éléments de tumeur hépatique probable et afin de compléter le bilan étiologique, le transfert de l'enfant à l'hôpital TROUSSEAU, dans le service de Monsieur le Professeur LAPLANE, est effectué le 2 avril 1971.

II - HOSPITALISATION A PARIS :

- Examen clinique : à son arrivée, Christelle a 13 mois, elle présente un développement psycho-moteur normal. Son poids est 8,100 kg., sa taille 71 cm. et son périmètre crânien 42 cm.

Les constatations cliniques sont identiques à celles faites à BOURGES ; et le bilan est complété par des examens complémentaires :

1 - le ionogramme sanguin est normal ainsi que la glycémie et la calcémie.

2 - Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont pratiquement normales, hormis une légère augmentation de la bilirubine : la bilirubine totale est à 27 mg., et la bilirubine directe est à 10 mg.

3 - Les tests de coagulation sont normaux.

4 - L'électrophorèse des protides montre :

Protides totaux : 72 g./l. avec

Albumine : 57 %

Globulines : α_1 = 3 %

α_2 = 16 %

β = 12 %

γ = 12 %

L'immuno électrophorèse des protides montre une hyper hapto globinémie et γ_2M très importante.

une Hyper I g A très importante pour l'âge : 127 mg. %

une Hyper I g M très importante pour l'âge : 107 mg. %

une Hyper I g G très importante pour l'âge : 960 mg. %

5 - L'élimination urinaire de :

V.M.A. : 0,8 mg./24 heures est normale

et H.V.A. : 1,9 mg./24 heures est normale.

6 - La recherche dans le sérum d'alpha-un-foeto-protéine, ou fétuine, est négative.

7 - La radiographie de l'abdomen sans préparation montre une volumineuse masse tumorale de densité aqueuse, occupant la partie supérieure et antérieure de l'abdomen, refoulant le corps gastrique et le duodénum à gauche, le côlon transverse en bas.

Il n'y a pas de calcification.

CONCLUSION :

Au terme de ce bilan, l'origine hépatique de la tumeur est très probable.

On a en effet éliminé successivement :

- une amino-acidopathie :
  - réaction au phénistix négative

- réaction de BRANDT négative
- Amino-acidurie normale.

- Un néphroblastome : l'urographie intra-veineuse est normale
- un sympathoblastome : les dosages de l'élimination urinaire de V.M.A. et H.V.A. sont normaux,
- une hémopathie : il n'y a pas de cellules sanguines anormales. Le médulogramme est normal.

BILAN PRE-OPERATOIRE :

Après quinze jours d'hospitalisation, l'enfant reste très pâle, présente un état fébrile avec une courbe thermique oscillant entre 37° et 39° C, des oedèmes des chevilles et des paupières.

La voussure abdominale paraît plus nette, et l'on évoque la possibilité d'une poussée évolutive ? d'une hémorragie intra-tumorale ? d'un processus thrombotique possible ?

Un bilan pré-opératoire plus complet est alors entrepris.

1 - La recherche de métastase est négative :

l'examen neurologique est normal, ainsi que le fond d'oeil et l'électro-encéphalogramme.

Les radiographies du thorax et du squelette sont normales.

2 - Une artériographie est pratiquée le 15 avril 1971, dont voici le compte rendu :

- ARTERIOGRAPHIE GLOBALE ET SELECTIVE DU TRONC COELIAQUE. Ponction per-cutanée de l'artère fémorale droite. Seldinger D.
- Artère tibiale postérieure normalement battante en fin d'examen.

Refoulement important vers la gauche et l'avant de la mésentérique supérieure.

Deux artères rénales à droite. La masse tumorale paraît intra-hépatique.

Elle est constituée de deux parties différentes, l'une centrale arrondie parcourue à sa partie supérieure par de nombreux vaisseaux verticaux, tombant en pluie mais sans néo-vascularisation véritable et s'arrêtant pour laisser une zone avasculaire (hémorragie intra-tumorale ?). Le foie droit paraît également atteint avec de volumineuses branches droites et une zone plus richement vascularisée à la partie inféro-externe, avec un renforcement de la parenchymographie. On note des artères bordantes au bord inférieur de la masse sans qu'on puisse en préciser l'origine. De même au bord supérieur et droit, il existe un encorbellement paraissant venir de l'hépatique gauche (ou moyenne ?).

CONCLUSION :

Tumeur hépatique vraisemblable. Il y a peut-être une hémorragie intra-tumorale. La lésion paraît intéresser l'ensemble de la glande sauf la région sous-diaphragmatique. Du point de vue étiologique, il n'y a pas d'arguments formels, mais le chevelu oriente vers une étiologie maligne.

Docteur HASSAN

Devant ces résultats, et devant l'état clinique de l'enfant, on décide d'effectuer une biopsie chirurgicale pour avoir la confirmation du diagnostic et pour permettre l'étude de la nature histologique de la tumeur.

- INTERVENTION CHIRURGICALE

L'enfant est transférée dans le service du Professeur CHIGOT le 22 avril 1971 à l'âge de 14 mois. L'intervention chirurgicale a lieu le 23 avril 1971.

- Compte rendu opératoire :

Après une courte médiane sus-ombilicale, la tumeur apparaît bien encapsulée,

irrégulière et semble avoir un contenu kystique. La ponction ramène du sang. La biopsie de la tumeur est effectuée.

Il s'agit d'une tumeur qui semble dépendre du foie gauche et dont le contenu a un aspect nécrotique et hémorragique.

En résumé : il s'agit peut-être d'un hamartome du foie gauche. L'éxérèse sera à envisager en fonction de l'histologie.

oOo

BIOPSIE CHIRURGICALE

Interprêtée par le Professeur Agrégé J.L. FONTAINE

oOo

1 - Paroi du "kyste" hépatique.

2 - Prélèvement intérieur du "kyste"

oOo

Deux sortes de fragments ont été soumis à l'examen :

1 - "Paroi du kyste hépatique"

Il s'agit d'un tissu conjonctif collagène très dense, contenant quelques fibroblastes ; quelques cellules à noyau arrondi, souvent nucléolé et un peu encoché ; et surtout d'assez nombreuses cavités, à lumière arrondie ou étoilée, optiquement vide, bordées d'un épithélium de type biliaire.

En bordure d'un fragment se trouvent des hépatocytes, disposés en amas, parfois en travées, de même aspect que sur les fragments ci-dessous.

2 - "Prélèvement intérieur du kyste"

Toutes les lames intéressent des cellules de type hépatocytaire, sans disposition trabéculaire nette mais séparées néanmoins par des cavités sinusoïdes. Quelques thrombi biliaires sont visibles entre plusieurs hépatocytes disposés en acini. Pas d'espace-porte visible.

EN CONCLUSION

Il n'est pas possible, sur le seul aspect histologique, de conclure à la nature tumorale des fragments examinés.

Compte tenu de l'aspect macroscopique et du contexte clinique, on peut cependant évoquer la possibilité d'un hépatome très différencié, avec aspect de cholangiome à stroma scléreux en périphérie.

oOo

- La première biopsie hépatique, ne permet pas de conclure. Mais l'évolution clinique, oriente vers une tumeur maligne d'autant que la masse augmente de volume, et qu'il existe une petite ascite avec oedème du dos des pieds.

- Une cavographie est pratiquée le 8 mai 1971 qui apporte les éléments suivants :

- les arguments radiologiques font penser en particulier après la cavographie sus-hépatique qu'il s'agit d'une tumeur au-delà des possibilités chirurgicales : compression ou envahissement des veines sus-hépatiques.

Cependant l'aspect opératoire au cours de la biopsie incite malgré tout à une exploration chirurgicale au cas où l'éxérèse s'avèrerait quand même possible.

- L'intervention chirurgicale est effectuée le 13 mai 1971.

COMPTE RENDU OPERATOIRE

1 - Incision xipho-pubienne. La tumeur a considérablement augmenté de volume. Il existe une discrète ascite non sanglante. Surtout la tumeur colle à la paroi là où avait été faite la 1re biopsie.

Prélèvement pour examen histologique.

La masse tumorale qui occupe les 3/4 de l'abdomen va gêner toutes les manoeuvres de l'exploration. Il est impossible d'aborder d'emblée le hile. On est obligé de décoller la tumeur, qui semble à ce moment de l'intervention développée dans le foie G, de tout l'hypochondre G.

On peut alors sectionner le ligament rond ainsi que le ligament suspenseur et se porter vers la Droite. Une partie du foie d'aspect normal s'est moulée au pourtour de cette tumeur et semble pouvoir être décollée sans grande difficulté.

A ce moment l'exploration ne peut être plus précise et l'on se rend compte que :

1 - la tumeur a envahi toute la région hilaire

2 - il existe des nodules tumoraux aussi bien dans le foie Droit que dans le foie Gauche.

Toute éxérèse étant impossible, on referme après avoir pratiqué une nouvelle biopsie. Il est à noter que cette biopsie est hémorragique, nécessite plusieurs points au tev-dock pour faire l'hémostase. En fin d'intervention l'hémostase paraît satisfaisante.

2 - Reprise pour grande hémorragie dans la soirée. Augmentation de volume de l'abdomen. Hémorragie évidente - réintervention.

On découvre une grande quantité de sang dans le péritoine. 2 zones hémorragiques : d'une part la zone de biopsie dont l'hémostase sera faite à l'aiguille mais de façon très précaire, une mèche sera laissée en place, d'autre part le décollement qui a été fait dans la région hilaire avec une artériole qui saigne en jet, une mèche également laissée en place.

3 - 6e jour : ablation des mèches sous A.G. sans incident.

oOo

BIOPSIES : TUMORALE ET CUTANEE

Interprêtées par le Professeur Agrégé J.L. FONTAINE

oOo

1 - BIOPSIE DE LA TUMEUR HEPATIQUE

Les différents fragments examinés sont tous constitués d'un tissu très différencié, proche d'un parenchyme hépatique normal. La cellule de base a en effet un aspect voisin de celui de l'hépatocyte, avec son cytoplasme éosinophile et son noyau assez volumineux, à chromatine bien visible.

Certains caractères cependant, plus nets que sur la première biopsie (cf. ci-dessus), permettent de dire qu'il ne s'agit pas d'un foie normal.

- L'architecture trabéculaire est anormale, les travées épaisses, les sinusoïdes souvent larges, congestifs et d'aspect vacuolaire.

- Les limites cellulaires sont mal visibles, réalisant en plusieurs endroits un aspect syncitial ; quelques cellules sont vacuolées.

- Il existe plusieurs thrombi biliaires, souvent dans des capillicules centrant des images aciniformes.

- Les noyaux paraissent nombreux, de tailles à peu près égales, mais presque tous unis ou binucléolés.

- Aucun espace-porte n'est visible, alors que la taille des fragments est assez grande.

Néanmoins aucune monstruosité nucléaire n'est visible.

Noter en bordure d'un des fragments une coque collagène et fibroblastique dense, sans image canaliculaire (à l'inverse de la 1re biopsie).

AU TOTAL

Aspect histologique très évocateur du diagnostic d'hépatome.

Noter le caractère très différencié du tissu tumoral.

2 - BIOPSIE CUTANEE

Pas d'épiderme visible. Pas d'anomalie dermo-hypodermique significative, en dehors de discrets infiltrats dermiques lympho-histiocytaires.

oOo

E V O L U T I O N

- Devant ce tableau clinique, chirurgical, histologique, toutes les possibilités thérapeutiques semblent dépassées (chirurgie - radiothérapie - chimiothérapie).

- Une dizaine de jours après l'intervention, l'abdomen a encore augmenté de volume et gêne de ce fait la cicatrisation abdominale.

- L'état général décline, avec réduction de la diurèse, perturbations du transit digestif et suppuration de la cicatrice abdominale.

- L'histologie ayant conclu au diagnostic probable d'hépatome malin, et devant toute impossibilité thérapeutique l'enfant est réadressée à BOURGES dans un état désespéré le 28 mai 1971.

EVOLUTION CLINIQUE A PARTIR DE JUIN 1971

3 juin 1971 :

L'enfant est revue chez ses parents, elle présente un état de dénutrition notable. Elle pèse 8,5 kg. à l'âge de 15 mois 1/2.

Elle ne s'alimente qu'avec un peu d'eau ; présente des difficultés respiratoires, des oedèmes. La suppuration verdâtre au niveau de la cicatrice abdominale persiste.

1er juillet 1971 :

On retrouve l'enfant en meilleur état fonctionnel, mais il existe d'importants vomissements.

Le foie atteint la crête iliaque.

Mi-juillet 1971 :

L'état général est meilleur.

L'enfant se remet à marcher.

Fin août 1971 :

Christelle a bon appétit. Elle pèse 9,6 kg., soit + 1 kg. en deux mois.

Il n'y a ni oedème, ni circulation collatérale. Mais la tumeur abdominale est inchangée.

Décembre 1971 :

L'enfant pèse 10,8 kg., a bon appétit.

Elle a marché à 19 mois.

Et dit 5 à 8 mots.

Mais fait important on note à cette date une diminution de la tumeur abdominale qui est notée à 4 travers de doigt sous le gril costal.

A partir de cette date, l'enfant ne sera revue que de façon très épisodique, les parents admettant difficilement une surveillance régulière.

Juillet 1972 :

Christelle a 29 mois. Son état général est excellent. Elle pèse 11,400 kg.

Il existe une hépatomégalie de 6 cm. sur la ligne mamelonnaire et qui déborde de 10 cm. à droite la ligne médiane.

Février 1973 :

Christelle a 3 ans. Elle est en très bon état général.

La tuméfaction est identique à celle trouvée lors du précédent examen.

Juin 1973 :

La masse hépatique est de la taille d'une mandarine.

Septembre 1973 :

Monsieur le Professeur LAPLANE revoit Christelle en consultation. Elle va bien, a 3 ans 1/2. L'aspect clinique du foie est inchangé. La radiographie pulmonaire est normale.

Le dosage de l'Alpha-1-foeto protéine est négatif.

Mai 1974 :

L'enfant a 4 ans et 3 mois. Elle est en bon état général. Les mensurations sont les suivantes : taille = 94 cm. ; poids = 15,100 kg. ; P.C. = 46,5 cm. Il existe donc un léger retard statural.

- L'examen clinique montre l'existence d'une tuméfaction résiduelle, ferme, de 6 cm. sur 4 cm., située au niveau du lobe gauche du foie, dans la région paramédiane droite. De plus on retrouve de nombreuses ecchymoses sur les membres et le visage. Mais celles-ci ne sont pas récentes et ont toujours été remarquées par les parents. Enfin l'état dentaire est désastreux.

- Le bilan biologique pratiqué est normal : numération et formule sanguine ; vitesse de sédimentation à 7 - 27.

- Le bilan de la coagulation montre un léger déficit, l'activité prothrombinique n'étant qu'à 60 %.

- Le dosage de la fétuine est négatif.

- La radiographie pulmonaire est normale.

- La radiographie de l'abdomen sans préparation retrouve l'opacité tumorale résiduelle. Mais il n'y a pas de calcifications dans l'aire hépatique.

15 novembre 1974 :

Christelle va bien, elle est en bon état général, et a une activité normale pour son âge.

Au terme de cette observation exceptionnelle, on constate que trois ans et demie après la découverte d'une tumeur primitive du foie, apparemment maligne et en dehors de toute ressource thérapeutique, l'enfant est en bonne santé, et la tumeur a spontanément régressé.

oOo

DONNEES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES SUR LES TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE DE L'ENFANT

oOo

A la suite de cette observation, nous proposons quelques remarques concernant :

- d'une part la place des tumeurs primitives du foie parmi les tumeurs abdominales de l'enfant,

- d'autre part l'approche diagnostique actuelle de ces tumeurs primitives du foie.

Les tumeurs primitives du foie sont rares et toutes les statistiques publiées leur accordent une place modeste parmi les différentes tumeurs abdominales de l'enfant ; en particulier par rapport aux plus fréquentes d'entre elles qui sont les néphroblastomes et les sympathoblastomes. P. MIROFANOFF et S. JUSKIEWENSKI, n'ont pu en collecter en France que 154 observations complètes sur une période de 15 ans (89).

Cependant, leur fréquence exacte reste très difficile à évaluer et cela pour plusieurs raisons :

- les chiffres publiés sont fonction du recrutement des services hospitaliers et varient donc énormément suivant la plus ou moins grande spécialisation de ces services.

- Les critères de sélections ne sont pas les mêmes pour tous les auteurs ; certains regroupant l'ensemble des tumeurs du foie : tumeurs malignes, tumeurs bénignes, tumeurs secondaires.

D'autres ne s'intéressant qu'à l'une de ces catégories.

- Enfin cette évaluation est rendue difficile car certains auteurs rapportent leur série à l'ensemble des tumeurs de l'enfant ; d'autres à l'ensemble des tumeurs viscérales ; d'autres enfin à la fréquence des néphroblastomes et sympathoblastomes.

Quoiqu'il en soit, nous pouvons dire que la fréquence absolue des tumeurs primitives du foie par rapport aux autres maladies de l'enfant, nécessitant une hospitalisation, est très faible - PACKARD (99) relève 9 cas de tumeurs primitives du foie, sur 126.000 entrées, en 14 ans - MARSDEN H.B. cité par G. ASSI (11) relève 0,4 % de tumeurs primitives du foie par rapport aux tumeurs de l'enfant, en 15 ans. Pourcentage qui rejoint celui de D.H. ANDERSEN (8) qui est de 0,25 à 0,50 % des admissions pour néoplasie.

Pour GAUBERT (57) il faut opposer la relative rareté des tumeurs viscérales, à la plus grande fréquence des tumeurs non viscérales. En effet dans le même temps il note :

- 113 tumeurs malignes viscérales de l'enfant
- contre 135 hémopathies malignes
- et 112 tumeurs malignes non viscérales telles que lymphosarcomes ou réticulo-sarcomes.

Enfin notre étude nous permet de rappeler la grande fréquence des tumeurs malignes par rapport à la rareté des tumeurs viscérales bénignes.

Ces quelques notions sont concrétisées par les tableaux qui suivent :

FREQUENCE COMPAREE DES TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE

ET DES AUTRES TUMEURS VISCERALES DE L'ENFANT

oOo

Auteurs	Période d'étude	Tumeurs viscérales	Dont tumeurs primitives du foie
ANDERSEN (1952)	15 ans	175	12 = 6,9 %
BODIAN (1952) cité par NEIMANN	-	390	10 = 2,6 %
CAUSSADE (1947) cité par NEIMANN (1963)	12 ans	21	1 = 5 %
GAUBERT (1965)	15 ans	120	7 = 5,8 %
NEIMANN (1968)	20 ans	114	11 = 9,6 %
PELLERIN (1965)	13 ans	210	15 = 7,1 %

FREQUENCE COMPAREE DES TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE

DES NEPHROBLASTOMES ET DES SYMPATHOBLASTOMES

oOo

Auteurs	Période d'étude	Néphroblastomes	Sympathoblastomes	Tumeurs primitives du foie
ANDERSEN	15 ans	15	30	12
CAUSSACE cité par NEIMANN	12 ans	9	2	1
CLATWORTHY 1960	9 ans	17	46	15
GAUBERT	15 ans	44	14	7
GROS cité par NEIMANN	8 ans	38	38	15
NEIMANN	20 ans	30	31	11
PELLERIN	13 ans	77	30	15

La fréquence des tumeurs hépatiques malignes par rapport aux tumeurs hépatiques bénignes est très variable suivant les auteurs. Mais le tableau suivant confirme la plus grande rareté de ces tumeurs hépatiques bénignes.

FREQUENCE COMPAREE DES TUMEURS PRIMITIVES BENIGNES
ET DES TUMEURS PRIMITIVES MALIGNES DU FOIE CHEZ L'FNFANT

oOo

Auteurs	Tumeurs du foie total	Tumeurs malignes	Tumeurs bénignes
ANDERSEN (1951)	12	10	2
ASSI et Coll. (1973)	14	11	3
CLATWORTHY (1961)	19	13	6
CLELAND (1959)	29	11	18
EXELBY (1971)	23	23	0
GAUBERT (1965)	7	6	1
KEELING (1971)	46	39	7
LEE (1956)	7	5	2
NIKAIDOH (1970)	22	11	11
PACKARD (1955)	9	6	3
PELLERIN (1965)	15	9	6
STAUFFER (1973)	16	10	6

PRINCIPAUX ELEMENTS DIAGNOSTIQUES DES TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE DE L'ENFANT

ETUDE CLINIQUE

oOo

1 - AGE DES ENFANTS :

C'est un facteur important à considérer, car la fréquence des tumeurs primitives varie nettement en fonction de l'âge, ainsi d'ailleurs que le type de la tumeur ; à tel point que certains auteurs en ont fait un critère de classification : K. MISUGI (90).

Pour la plupart des auteurs, il existe un âge de prédilection situé dans les 2 premières années de la vie, et une augmentation de la fréquence, après 5 ans.

Nous rapportons dans le tableau suivant, les séries qui nous ont paru les plus significatives.

2 - SEXE :

Là encore, nous trouvons une grande diversité dans les statistiques. Mais de celles-ci se dégagent tout de même deux notions :

a - il semble exister une plus grande fréquence des tumeurs malignes chez le garçon.

b - Cette légère supériorité tend à s'inverser lorsque l'on considère la fréquence des tumeurs bénignes, que l'on retrouve un peu plus fréquemment chez la fille.

Auteurs	Nombre de cas dont	< 2 ans	2 à 3 ans	3 à 5 ans	> 5 ans
CLATWORTHY	75	44	?	?	?
CLELAND	29	18	1	2	8
COLIN	5	2	0	1	2
FISH	6	2	2	0	2
GAUBERT	6	2	0	2	2
ISHAK et GLUNZ	47	32	3	3	9
KASAI	70	48	5	2	15
KEELING	46	32	7	0	7
KEMPF et KORN	7	2	2	0	3
MISUGI	24	14	5	0	5
RICKHAM	13	12	0	0	1
SHORTER	11	0	0	0	11
STAUFFER	16	9	3	0	4

FREQUENCE DES TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE SELON L'AGE

3 - SYMPTOMATOLOGIE : (3) (8) (11) (28) (44) (94)

Elle reste dans la grande majorité des cas, très peu caractéristique de l'atteinte hépatique, et se résume souvent à une augmentation plus ou moins rapide de volume de l'abdomen dans son ensemble, ou plus particulièrement à une voussure au niveau de l'hypochondre droit.

Il s'agit d'une masse abdominale dont la découverte fortuite est faite par la maman lors de la toilette, ou par le médecin lors d'un examen systématique.

La palpation n'apporte guère de renseignements supplémentaires, si ce n'est parfois la possibilité de localiser avec plus de précisions cette tuméfaction abdominale.

Parmi les principales autres circonstances cliniques de découverte, nous citerons :

- une pâleur importante
- une fièvre au long cours
- une anorexie avec amaigrissement
- des douleurs abdominales
- des signes digestifs : vomissements - diarrhée ou constipation et

beaucoup plus rarement :

- l'existence d'un ictère
  d'un syndrome abdominal aigu.

Enfin, nous ne ferons que rappeler la symptomatologie cardiaque, tout à fait particulière de l'hémangiomatose du nouveau-né, qui en l'absence d'hémangiome cutané peut faire errer le diagnostic vers une cardiopathie congénitale.

Parfois associés à cette tumeur hépatique l'examen peut retrouver d'autres anomalies : (11), (44).

d'origine hépatique :

- cirrhose : rare chez l'enfant, contrairement à ce que l'on retrouve chez l'adulte en cas de carcinome
- atrésie des voies biliaires
- hépatite
- maladie métabolique : exceptionnellement,

d'origine extra-hépatique :

- anomalie rénale
- hémi hypertrophie

qui peuvent d'emblée orienter vers une tumeur embryonnaire.

- Nous signalerons pour mémoire de rares cas de tumeurs hépatiques avec troubles endocriniens à type surtout de puberté précoce chez le garçon.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Il n'existe aucun syndrome biologique spécifique des tumeurs primitives du foie chez l'enfant, et les examens de laboratoire si ils peuvent orienter, n'apportent pas d'éléments déterminants dans l'établissement du diagnostic.

- La numération formule sanguine : confirme souvent l'anémie suspectée cliniquement, et en apprécie son degré.

D'autre part on note assez souvent une hyperplaquettose, qui est d'ailleurs retrouvée dans d'autres tumeurs malignes.

- La vitesse de sédimentation globulaire : est accélérée mais non constamment.

- Les tests d'exploration fonctionnelle hépatique : sont en règle normaux. Les perturbations les plus souvent rencontrées étant simplement :

- une augmentation légère de la bilirubinémie
- une augmentation du taux des transaminases.

- L'électrophorèse des protides sanguins : peut montrer une hyper-gamma-globulinémie.

- Le dosage de l'élimination urinaire

de l'acide vanil-mandélique (V.M.A.)
de l'acide homo-vanilique (H.V.A.)

est un examen important, puisque une élimination normale permet d'écarter un sympathoblastome.

- La recherche d'alpha-1-foeto-protéine ou fétuine :

Pour terminer ce chapitre des explorations biologiques, nous ferons une place à part au dosage de l'alpha 1 foeto-protéine.

Il s'agit d'une protéine de mobilité alpha 1 à l'électrophorèse. Protéine synthétisée par le foie embryonnaire, détectable chez le foetus dans la 6e ou 8e semaine de gestation, et qui disparaît du sérum du nouveau-né au maximum dans le premier mois de la vie.

C'est en 1965 que TATARINOV établit la relation entre la foeto protéine et l'hépatome humain (88).

De nombreux travaux sont venus rapidement confirmer cette découverte, faisant de cette recherche un test diagnostique important des tumeurs malignes du foie.

Un grand nombre d'auteurs : (7), (12), (21), (22), (110), (117) publiaient des séries d'études dans lesquelles ils s'accordaient pour trouver 60 à 80 % de cas de recherche de fétuine positive en présence d'hépatocarcinome.

Cependant, très vite, dès 1969 certains travaux révèlent la présence de fétuine dans d'autres affections ; en particulier chez l'enfant, dans le cas d'hépatite, tyrosinose, et tératomes.

A la lumière des publications les plus récentes, un certain nombre de données paraissent acquises :

1 - Chez l'enfant, la recherche d'alpha 1 foeto protéine reste un bon test diagnostique de tumeurs malignes primitives du foie. Mais sa négativité ne permet en aucun cas d'éliminer ce diagnostic.

2 - Il n'existe aucune corrélation certaine entre le type histologique de la tumeur (hépatoblastome ou hépatocarcinome) et la présence de fétuine.

3 - Il n'y a aucune relation entre le taux de fétuine et l'importance de la tumeur.

Il n'y a aucune différence significative des dosages en fonction de l'évolution.

4 - Cette recherche constitue enfin un bon test thérapeutique :

L'alpha 1 foeto protéine disparaissant du sérum en cas d'exérèse complète de la tumeur, sa persistance ou sa réapparition après traitement indique :

- soit une exérèse incomplète
- soit une reprise du processus évolutif.

EXAMENS RADIOLOGIQUES (27) (79) (91) (92)

Les explorations radiologiques constituent un temps capital du diagnostic des tumeurs hépatiques de l'enfant.

Ces explorations permettent d'une part d'éliminer les autres origines tumorales et donc de rapporter au foie la tuméfaction abdominale, et d'autre part, de préciser les possibilités thérapeutiques en particulier sur le plan chirurgical.

- Radiographies sans préparation :

- La radiographie simple de l'abdomen apprécie l'importance de la tuméfaction, et le refoulement de l'estomac et du cadre colique.

Elle permet d'autre part la recherche de calcifications qui pour certains seraient en faveur d'un processus malin (79), mais qui peuvent se rencontrer dans le cas de tumeurs bénignes telles que les tumeurs vasculaires ou les hamartomes.

- Les clichés sans préparation du thorax et de tout le squelette sont faits à la recherche de métastases - notion importante à connaître puisqu'elle orientera la thérapeutique, et apportera un argument supplémentaire en faveur de la nature maligne de la tumeur.

- Urographie intra-veineuse :

avec clichés de face et de profil.

C'est un temps primordial de l'exploration radiologique. Elle permet d'éliminer le diagnostic de tumeur rétro-péritonéale, et apprécie le retentissement rénal de la tumeur hépatique qui ne se traduit le plus souvent que par des images de compression extrinsèque, sans trouble fonctionnel.

- Aortographie abdominale avec artériographie sélective :

avec clichés de face et de profil.

C'est un examen indispensable pour l'étude de toute tumeur hépatique.

Celui-ci permet de reconnaître 2 ordres de signes :

- signes indirects : quelle que soit la nature du processus expansif :
  - refoulement de l'aorte abdominale et de ses troncs,
  - modification du calibre de l'artère hépatique,
  - défaut d'opacification de certaines branches de l'artère hépatique,
  - déplacement des artères intra-hépatiques
- signes directs : ceux-ci contribuent au diagnostic pré-opératoire de la nature de la tumeur :
  - soit absence de néo-vascularisation
  - soit néo-vascularisation :

à type de :

- vaisseaux sinueux, réguliers, sans flaques de produit de contraste,

ou - vaisseaux sinueux, irréguliers, pseudo-anévrysmaux, avec shunt artério-veineux et plages de produit de contraste qui réalise un aspect plus en faveur d'une tumeur maligne.

A la suite des différents travaux publiés (78) (79) (91) (92), nous pouvons dire :

- il n'existe pas de signe pathognomonique de telle ou telle tumeur, mais :
  - une dilatation de l'artère hépatique
  - un étirement des artères intra-hépatiques
  - une néo-vascularisation irrégulière, avec shunt artério-veineux et plages de produit de contraste

peuvent permettre d'évoquer l'existence d'une tumeur maligne.

- Seule l'artériographie sélective permet une étude anatomique exacte, essentielle dans le bilan pré-opératoire puisque cette étude orientera le type d'intervention.

Nous rapporterons à ce propos les conclusions de l'étude de M. LABRUNE (79).

- Sur 23 aortographies (dont 2 seules aortographies sélectives) la localisation exacte de la tumeur a été réalisée 12 fois ; la localisation incomplète a pu être faite 8 fois ; et il n'y a eu que 3 cas de fausses localisations.

SCINTIGRAPHIE HEPATIQUE

La scintigraphie hépatique peut être effectuée à l'or colloïdal, à l'indium, au technicium, ou à la 75-sélénométhionine. Il s'agit d'un examen simple, sans danger, non agressif pour le malade.

Quel que soit le produit utilisé, la présence d'une lésion focalisée se traduit par une lacune. Dans les meilleures conditions, cette technique permet de déceler les lésions supérieures à 2 cm. Cependant les images lacunaires ne sont pas spécifiques, et n'apportent pas d'élément diagnostique sur la nature de la tumeur.

Dans les images hépatiques telles que abcès, kystes, tumeurs bénignes du foie, l'aspect réalisé est celui d'une lacune correspondant à la tumeur, associée à une hypertrophie compensatrice normofixatrice du reste du parenchyme.

Cependant, dans le cas d'angiome solitaire un examen aurait une grande valeur : la double scintigraphie, d'abord à l'or colloïdal révélant une lacune, puis avec une sérum albumine marquée montrant le remplissage de cette lacune et confirmant par là son hypervascularisation (130).

Dans le cas de cancer primitif, il existe en règle une lacune bien individualisée. La scintigraphie présente alors un intérêt pour le diagnostic topographique de la tumeur. En particulier pour l'exploration de la face postérieure du foie.

Enfin la scintigraphie peut constituer un test de surveillance, permettant d'apprécier la régénération hépatique, post-thérapeutique (89).

ECHOTOMOGRAPHIE

Cet examen repose sur l'enregistrement d'ultra-sons émis par une source, et réfléchie par un obstacle.

Il s'agit d'un examen facile, non traumatique et sans danger qui présente un intérêt dans le diagnostic de toute hépatomégalie.

Il permet d'apprécier la taille, la structure, homogène ou non, du foie et trouve ses indications majeures dans la recherche de tumeurs liquides : kystes et abcès.

CONCLUSION

Aucune méthode d'investigation, biologique et radiologique n'apportant de certitude sur la nature histologique de la tumeur, il importe qu'après avoir affirmé son existence, le bilan débouche naturellement sur la laparotomie exploratrice. Celle-ci permettra une biopsie chirurgicale large qui dans les meilleurs cas pourra être suivie d'une exérèse totale de la tumeur ; seule thérapeutique actuelle efficace.

oOo

CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE

DES TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE DE L'ENFANT

oOo

- L'observation rapportée précédemment, montre les difficultés que l'on rencontre dans l'établissement du diagnostic histologique des tumeurs du foie de l'enfant.

Ce chapitre va essayer de faire le point sur l'état actuel de la classification histo-pathologique de ces tumeurs.

- Le nombre et la grande diversité des classifications rencontrées, entretiennent une certaine confusion, et montrent par là même leur imperfection.

- Ceci est expliqué en partie par la très grande variété histo-pathologique de ces tumeurs, et par le petit nombre de cas collectés pour chaque type, qui rendent toute classification homogène difficile.

Une conséquence de cette grande diversité histologique, est l'existence d'une terminologie riche. En effet, des tumeurs morphologiquement semblables, portent dans la littérature des noms très différents tels que : carcinome, adénome malin, tumeur mixte embryonnaire, etc...

- De plus certains auteurs emploient indifféremment les termes d'hépatoblastomes ou d'hépatome embryonnaire, ce qui ne fait qu'ajouter à la confusion. Toutes ces dénominations sont faites plus en fonction des conceptions histo génétiques des auteurs, qu'en fonction des critères histologiques proprement dits.

- Un autre obstacle rencontré dans l'établissement d'une classification simplifiée est la difficulté fréquente de distinction entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes. Les métastases à distance de ces tumeurs hépatiques, caractère probant de malignité, ne sont que rarement rencontrées (moins de 1/3 des cas dans l'étude de STEINER de 1938... citée par KEMPF et KORN (75) à tel point que de nombreux auteurs ont essayé de fonder leur diagnostic sur d'autres critères tels que :

1 - l'existence de métastases intra-hépatiques : les tumeurs multinodulaires étant plus considérées comme l'essaimmage à partir d'un foyer initial que l'explosion de multiples foyers primitifs (114).

2 - Un envahissement local, avec présence ou non de capsule ainsi qu'un envahissement vasculaire.

3 - La présence de foyers hématopoïétiques intra-tumoraux qui pourraient être pour certains (75) un argument en faveur de l'existence d'un véritable "blastème hépatique", foyers hématopoïétiques qui se rencontreraient fréquemment dans les hépatoblastomes (66).

4 - Quant à la présence de caractères cytologiques de malignité, elle serait déterminante, mais elle est très variable, ce qui dans certains cas rend impossible le diagnostic de certitude.

5 - L'évolution clinique qui parfois fait remettre en cause le diagnostic initial, reste le seul élément à considérer ; certaines tumeurs pouvant rapidement entraîner la mort (tumeurs vasculaires), alors que d'autres peuvent présenter une évolution spontanément régressive.

oOo

TUMEURS BENIGNES

Comme nous l'avons vu, les tumeurs bénignes chez l'enfant, sont plus rares que les tumeurs malignes (Chapitre II) et l'on n'en trouve peu de classification exhaustive.

Comme toutes les tumeurs du foie, elles sont soit d'origine épithéliale, soit d'origine mésenchymateuse. A la suite des travaux de NINARD et Coll. (98). COUINAUD (35), ALAGILLE (4), GRUNER (60), on peut en proposer la classification suivante :

I - TUMEURS EPITHELIALES :

- Adénome hépatique ou hépatome bénin :

Il s'agit souvent d'un nodule de couleur jaunâtre, ayant l'aspect d'une tumeur encapsulée, constituée d'hépatocytes de petite taille ; sans architecture lobulaire. Il n'y a pas d'espace porte.

La distinction avec l'hépatome malin est souvent très difficile, certains ne comportent pas les critères cellulaires et tissulaires de malignité.

- Adénome biliaire :

- Foyer nodulaire hyperplasique unique ou multiple :

Tumeurs où la capsule est moins nette que dans le cas d'adénome. Les hépatocytes sont groupés en pseudo-lobules ; et les nodules sont centrés par du tissu

conjonctif, des canaux biliaires et des vaisseaux.

- Lobes accessoires :

- Tumeurs aux dépens du tissu surrénalien inclus :

II - TUMEURS MESENCHYMATEUSES :

- tumeurs vasculaires :

  - hémangiome caverneux
  - angiome capillaire
  - hémangio-endothéliome.

Ces tumeurs vasculaires qui sont pratiquement toujours bénignes, constituent la première place des néo-formations du foie chez le nourrisson. Mais leur classification est très variable, du fait de la grande variété dans leur dénomination et de l'imprécision qui persiste parfois sur la nature bénigne ou maligne de certaines d'entre elles.

L'histologie permet de retrouver d'une part des structures vasculaires proprement dites, et d'autre part un stroma plus ou moins remanié.

- Lymphangiome : qui est une tumeur rare.

III - TUMEURS MIXTES :

- Hamartomes :

Terme défini par ALBREGHT en 1904 (15), (113) et qui se rapporte à une malformation pseudo-tumorale consécutive à une répartition anormale des constituants normaux de l'organe, que ce soit en quantité, en qualité, ou dans leur degré de différenciation, ou dans les trois caractères à la fois.

Il s'agit d'une tumeur bénigne assez fréquente chez l'enfant. Selon la structure histologique rencontrée, on peut distinguer :

- les hamartomes hépatocytaires ou "parenchymal hamartoma".

De nombreux aspects histologiques peuvent être rencontrés, avec hépatocytes plus ou moins dysmorphiques, sans lobulation bien définie, avec prolifération canaliculaire variable.

- Les hamartomes mésenchymateux ou "mésenchymal hamartoma", réalisant des lésions plus ou moins kystiques, avec tissu conjonctif abondant et présence variable de canaux biliaires et d'hépatocytes.

Une caractéristique de ces lésions est leur possibilité de croissance rapide, pouvant entraîner de graves complications mécaniques.

Enfin on citera pour terminer :

- les kystes non parasitaires :

- les tératomes : qui sont rares.

TUMEURS MALIGNES

La distinction classique entre hépatoblastome du nourrisson et hépatocarcinome du grand enfant, est loin d'être entièrement satisfaisante car elle ne tient pas compte de l'extrême diversité histologique des formes rencontrées. Aussi certains travaux ont proposé ces dernières années, des classifications plus complètes. Mais classifications qui varient parfois beaucoup entre elles, suivant les critères spécifiques choisis par chacun des auteurs.

1 - EDMONDSON (43) distingue 4 types principaux de cancer primitif du foie :

- le carcinome primitif
- la tumeur hépatique mixte
- le mésenchymome
- le sarcome

2 - KEMPF et KORN (75) décrivent 3 types histologiques fondamentaux :

- les épithéliomas, soit hépato cellulaire, soit cholangio cellulaire (des voies biliaires intra-hépatiques), soit intermédiaire.
- Les sarcomes
- Les tumeurs à tissus multiples appelées encore tumeurs mixtes par la majorité des auteurs.

3 - En 1963, NEIMANN (94), distingue :

- les tumeurs purement épithéliales à l'aspect peu organoïde, indifférencié et parfois nettement embryonnaires.

- Les tumeurs à tissus multiples, épithélio-conjonctives, avec composante épithéliale et mésenchymateuse, où l'on peut retrouver un aspect sarcomateux, des foyers ostéoïdes, osseux, cartilagineux, voire du tissu musculaire strié ou des ilôts hématopoïétiques intra-tumoraux.

Mais à cette différenciation, NEIMANN ajoute un troisième sous-groupe, qu'il appelle :

- les "hépatoblastomes purs", tumeur contenant à la fois du parenchyme hépatique et un mésenchyme indifférencié.

La majorité des autres classifications rencontrées dérivent des précédentes.

4 - ISHAK et GLUNZ (66) séparent 2 grands groupes : les hépatoblastomes et les hépatocarcinomes.

A - Les hépatoblastomes comprenant :

1 - Les tumeurs épithéliales pures qui sont divisées en tumeur "Fetal-type-cells, dans laquelle les cellules ressemblent aux hépatocytes normaux et tumeur "Embryonal-type-cells" à cellules plus indifférenciées, parfois rassemblées en pseudo-rosette.

2 - Les tumeurs à tissu épithélial et mésenchymateux ou hépatoblastomes mixtes.

B - Enfin les hépatocarcinomes de type adulte

La distinction entre les hépatoblastomes à tissu épithélial pur et certains hépatocarcinomes, peut se montrer particulièrement délicate, à tel point que certains auteurs (ITO (68) - KASAI (71) - WILLIS (cité par ISHAK et GLUNZ) se demandent si ces 2 formes sont effectivement différenciables.

5 - MISUGI (90) quant à lui, effectue une classification des tumeurs du foie de l'enfant, en fonction de l'âge, distinguant :

- un premier groupe qui concerne les enfants de 0 à 3 ans chez lesquels on retrouve les tumeurs type hépatoblastomes.

- Un second groupe, celui des enfants de plus de 6 ans chez lesquels on retrouve des tumeurs de type hépatocarcinome.

Cet auteur fait reposer cette classification sur l'étude de ces tumeurs en microscopie électronique, qui montre dans le cas d'hépatoblastome, la présence de filaments cytoplasmiques qui indiqueraient la nature embryonnaire de telles tumeurs.

6 - Enfin KASAI et WATANABE (71) distinguent 4 types histologiques :

- "Adult-type" : tumeur qui correspond au carcinome de l'adulte et qui se rencontre surtout chez le grand enfant.

- "Anaplastic-type" : tumeur faite de très petites cellules indifférenciées, ayant peu de ressemblance avec des hépatocytes normaux, de forme plus ou moins étoilée, évoquant certaines cellules rencontrées dans les neuroblastomes.

Enfin 2 types qui correspondent aux hépatoblastomes à tissu épithélial d'ISHAK et GLUNZ.

- "Embryonal type"

- "Fetal type" à cellules rappelant le parenchyme noraml avec activité métabolique et rapport nucléo-cytoplasmique supérieur à celui de l'hépatocyte normal.

Malgré la diversité apparente de ces classifications, on remarque qu'un certain nombre de regroupements peuvent être effectués, et qu'au-delà des réalités histologiques, se pose entre autre le problème d'une terminologie unifiée qui simplifierait l'étude de ces tumeurs.

Il faut d'autre part noter que la plupart des auteurs s'accordent pour considérer les tumeurs primitives du foie de l'enfant, comme des tumeurs dysgénétiques embryonnaires.

La nature et les aspects histologiques de celles-ci suggèrant pour certains d'entre eux : NEIMANN (94), VIGNOLI (128), KEMPF et KORN (75), BOCQUET (19), FONTAINE (51) à la lumière des théories modernes de l'embryogénèse, l'existence d'un véritable "blastème hépatique" à potentialités multiples. Notion qui viendrait en aide pour expliquer la diversité histologique rencontrée ainsi que l'existence de

nombreuses "formes intermédiaires" actuellement peu classables.

En résumé, à la suite des travaux précédemment cités, en ne tenant compte que de la nature histologique de ces tumeurs, on peut envisager pour les tumeurs malignes primitives la classification suivantes :

I - TUMEURS EPITHELIALES :

- Hépatoblastome (ou hépatome embryonnaire)
  - à cellules type embryonnaire
  - à cellules type foetal
- Hépato-carcinome
- hépato-cholangio-carcinome.

II - TUMEURS MIXTES :

- hépatoblastome mixte :

tumeur à composante épithéliale et mésenchymateuse, et/ou avec tissu osseux, cartilagineux, musculaire... etc...

III - TUMEURS MESENCHYMATEUSES :

- mésenchymome
- hémangio-endothélio-sarcome
- sarcome

C O N C L U S I O N

La variété histologique des tumeurs primitives du foie, ainsi que le petit nombre de cas rapportés pour chaque type, expliquent et entretiennent la grande diversité rencontrée dans leur nomenclature.

Ces faits amènent à discuter de l'intérêt que présenterait une harmonisation des critères de classement histologique qui permettrait d'établir une nomenclature homogène acceptée par tous, simplifiant ainsi l'étude de ces tumeurs.

oOo

TUMEURS BENIGNES PRIMITIVES

DU FOIE CHEZ L'ENFANT

oOo

I - TUMEURS EPITHELIALES :

- adénome hépatique
- adénome biliaire
- foyer nodulaire hyperplasique
- lobe accessoire
- tumeur aux dépens de tissu surrénalien inclus.

II - TUMEURS MESENCHYMATEUSES :

- tumeurs vasculaires :
  - hémangiome caverneux
  - angiome capillaire
  - hémangio-endothéliome
- lymphangiome

III - TUMEURS MIXTES :

- hamartome
  - mésenchymateux
  - hépatocytaire
- tératome
- kyste non parasitaire.

oOo

TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES

DU FOIE CHEZ L'ENFANT

oOo

I - TUMEURS EPITHELIALES :

- hépatoblastomes (ou hépatomes embryonnaires)
  - à cellules type embryonnaire
  - à cellules type foetal
- hépato-carcinome
- hépato-cholangio-carcinome

II - TUMEURS MIXTES :

- hépatoblastome mixte à composante épithéliale et mésenchymateuse

III - TUMEURS MESENCHYMATEUSES : rares

- mésenchymome
- hémangio-endothélio-sarcome
- sarcome

oOo

E V O L U T I O N E T P R O N O S T I C

oOo

Quelle que soit la nature histo-pathologique des tumeurs du foie de l'enfant, le pronostic doit toujours rester très réservé. En l'absence de traitement, l'évolution se fait rapidement vers la mort en quelques mois.

TUMEURS BENIGNES

En règle générale, le pronostic est bon lorsque la chirurgie d'exérèse peut être pratiquée.

Cependant, bien que l'histologie puisse être rassurante, ce pronostic dépend de différents facteurs tels que :

1 - le retentissement clinique de la tumeur ; et l'on sait que près des 2/3 des enfants porteurs de tumeurs vasculaires du type hémangio-endothéliome meurent, d'insuffisance cardiaque en particulier, avant toute thérapeutique (1). (18), (86).

2 - Le volume de la tumeur, et les risques de croissance rapide pouvant entraîner des complications mécaniques, en particulier dans le cas d'hamartome.

3 - Enfin le pronostic est lié au risque de mortalité opératoire proprement dit.

Les tableaux suivants résument quelques statistiques concernant le devenir de ces tumeurs bénignes.

TUMEURS VASCULAIRES

Auteurs	Nombre de cas	Décès en période pré, per ou post-opératoire	Survies à distance après traitement
AICARDI	4 hémangiomatoses	2	2
BLUMENFELD	37 hémangio-endothéliomes	31	6
CRUVEILLER	40 hémangiomatoses	34	6
DEHNER	30 tumeurs vasculaires diverses	27	3
MC. LEAN	31 hémangiomes	19	12
NIKAIDOH	6 hémangiomes	3	3

HAMARTOMES ET AUTRES TUMEURS BENIGNES

Auteurs	Nombre de cas	Décès en période pré, per ou post-opératoire	Survies à distance après exérèse
BIENAYME	54	7	47
CHAPTAL	11	3	8
ISHIDA	13	1	12
NIKAIDOH	5	0	5
RICKHAM	4	0	4
SHAH	16	8	8
AUTRES CAS COLLIGES	11	3	8

TUMEURS MALIGNES

Le pronostic est très sombre, et là encore seule la chirurgie d'exérèse peut faire espérer quelques longues survies. D'autant que ces tumeurs malignes sont en règle résistantes à la radiothérapie comme à la chimiothérapie.

En dehors de quelques rares exceptions (EXCELBY (47), HERMAN (64), LASCARI (80) tous les enfants n'ayant reçu qu'une radiothérapie ou chimiothérapie sont décédés, en moyenne dans les six mois qui ont suivi le début de ce traitement.

La précocité du diagnostic, ainsi que les progrès récents de la chirurgie hépatique, ont permis d'obtenir quelques survies supérieures à 5 ans, comme le montre le tableau suivant :

- Ces résultats sont d'autant plus importants à considérer, que la moyenne de survie en dehors de toute exérèse chirurgicale, n'excède pas 4 à 8 mois, suivant la nature histologique de ces tumeurs malignes (19), (66), (71).

Auteurs	Nombre D'hépatectomies	Décès per ou post-opératoire	Longues survies > à 5 ans
EL DOMEIRI	32	11	5
EXELBY	9	3	2
FISH	47	25	7
ISHAK	18	9	5
PETERSON	1	0	1
STAHL	1	0	1
WATKINS	1	0	1

C O N C L U S I O N

Le diagnostic de tumeur bénigne, n'est pas toujours de meilleur pronostic que celui de tumeur maligne. Ce pronostic est surtout fonction des possibilités d'exérèse chirurgicale de la tumeur, et par là de la précocité de son diagnostic.

Aussi, les observations de tumeurs qui ont présenté une évolution spontanément régressive en dehors de toute thérapeutique, méritent-elles d'être relevées.

oOo

OBSERVATIONS DE TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE SPONTANEMENT REGRESSIVES CHEZ L'ENFANT

oOo

Avant de rapporter les principales observations qui ont été publiées, nous précisons ce que nous entendons par tumeurs primitives du foie spontanément régressives.

Il s'agit :

- de tumeurs dont le diagnostic a été établi avec certitude, le plus souvent après laparotomie exploratrice suivie de biopsie chirurgicale large.

- De tumeurs qui n'ont subi aucun traitement à visée curative, tel que chirurgie, radiothérapie, ou chimiothérapie. Soit que la tumeur ait commencé à régresser spontanément avant la mise en route de ce traitement. Soit que l'état de l'enfant paraissait d'emblée désespéré, et la tumeur en dehors de toute ressource thérapeutique.

Mais tumeurs pour lesquelles les enfants ont pu recevoir un traitement symptomatique tel que celui de la défaillance cardiaque accompagnant certaines tumeurs vasculaires.

- De tumeurs qui ont été suivies régulièrement et que l'on a vu diminuer de volume, voire disparaître complètement, alors que l'état général de l'enfant et son développement redevenaient satisfaisants.

Ces évolutions sont particulièrement exceptionnelles. Dans un travail concernant 47 cas de tumeurs malignes spontanément régressives, EVERSON et COLE (46) ne rapportent aucun cas de tumeur primitive du foie chez l'enfant.

Notre revue de la littérature nous a permis de regrouper 10 cas dont nous allons maintenant résumer les observations.

oOo

RESUME DES OBSERVATIONS

1re OBSERVATION : - EDMONDSON (43)

- Il s'agit d'une petite fille de 6 mois chez laquelle la mère découvre de façon fortuite une masse abdominale. L'examen à l'entrée à l'hôpital retrouve effectivement une masse abdominale de l'hypochondre droit qui atteint l'ombilic. Le reste de l'examen est normal en dehors d'un hémangiome du cou.

- La laparotomie exploratrice retrouve un foie envahi de nodule qui macroscopiquement font porter le diagnostic de carcinome primitif.

- Il n'y a pas de thérapeutique entreprise et l'enfant est rendu à sa famille.

- Mais à l'âge d'un an l'enfant est toujours en vie et l'examen montre un abdomen normal.

- A l'âge de 10 ans l'enfant est en bonne santé ; le foie est normal.

- L'étude histologique du fragment biopsié avait permis de porter le diagnostic d'hémangio-endothéliome.

2e OBSERVATION : - AICARDI et NEZELOF (1)

- Petite fille de 4 mois 1/2, hospitalisée pour hépatomégalie et insuffisance cardiaque.

- L'examen à l'entrée à l'hôpital, permet de retrouver de nombreux angiomes cutanés disséminés.

- Le diagnostic d'hémangiomatose multinodulaire du foie est posé.

- L'enfant ne reçoit qu'un traitement tonicardiaque.

- Elle est revue un an plus tard, en bonne santé.

3e OBSERVATION : - ROBBINS (109)

- Enfant hospitalisé à l'âge de 33 jours pour ictère avec hépatosplénomégalie et cardiopathie congénitale.

- Il n'existe aucun antécédent familial.

- On note à son hospitalisation des petits angiomes au niveau des oreilles et des fesses. Il existe une cardiomégalie avec souffle systolique, gros foie et oedèmes.

- La scintigraphie hépatique apporte le diagnostic de tumeur.

- L'angiographie apporte la notion d'une compression de la V.C.I. par une masse.

- La biopsie chirurgicale confirme le diagnostic d'hémangio-endothéliome.

- L'enfant ne reçoit qu'un traitement symptomatique de son insuffisance cardiaque.

- A l'âge de 5 mois la cardiomégalie a disparu.

- A l'âge de 6 mois la digoxine est arrêtée.

- L'enfant est revue à l'âge de 18 mois, avec à l'examen coeur et foie tout-à-fait normaux.

4e OBSERVATION : - DE LORIMIER (48)

- Nourrisson de sexe féminin, hospitalisé à l'âge de 16 jours pour détresse respiratoire.

- La radiographie du thorax montre un coeur augmenté de volume.

- L'examen retrouve des angiomes cutanés disséminés,

- A l'auscultation cardiaque : souffle systolique 3/6.

- A l'E.C.G. : hypertrophie ventriculaire droite.

- Le diagnostic d'hémangiomatose du foie est porté à la laparotomie qui montre un foie augmenté de volume, envahi par de nombreux nodules.

- Le traitement comprend :

  - un traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque
  - un traitement chirurgical par ligature de l'artère hépatique à son origine.

- Après l'intervention le foie diminue de volume, l'insuffisance cardiaque régresse.

- Vers l'âge de 14 mois les hémangiomes cutanés régressent.

- L'enfant est revue à 27 mois, en bonne santé, ayant un développement staturo-pondéral et psycho moteur normal.

5e OBSERVATION : - CRUVEILLER (38)

- Petite fille de 3 mois 1/2, hospitalisée pour hépatomégalie et pâleur.

- L'examen clinique retrouve un nodule épigastrique et un nodule de la région dorsale.

- La biopsie apporte le diagnostic d'hémangiome capillaire.

- Le diagnostic d'hémangiomatose hépatique est porté.

- L'auteur signale simplement, sans précision, que l'évolution a été spontanément favorable.

6e OBSERVATION : - DEHNER (40)

- Enfant de 10 semaines hospitalisé pour tumeur du lobe droit du foie.

- La biopsie chirurgicale fait porter le diagnostic d'hémangio endothéliome. Mais l'envahissement de la tumeur rend toute ressection impossible.

- L'enfant est revu à l'âge de 25 mois en bonne santé.

7e OBSERVATION : - VERGER (127)

- Enfant de 7 mois hospitalisé pour hépatomégalie, insuffisance cardiaque, avec circulation veineuse collatérale.

- Il n'existe pas d'angiome cutané.

- Un traitement tonicardiaque est entrepris qui entraîne une amélioration rapide ; mais l'hépatomégalie persiste.

- La laparotomie montre un foie truffé de nodules blanchâtres et l'examen histologique apporte le diagnostic d'hémangiomatose multinodulaire du foie.

- Puis soudainement se produit une régression spontanée du foie qui fait rejeter toute radiothérapie.

- 8 mois plus tard l'enfant va bien, présente un développement normal, mais la persistance d'un gros coeur fait maintenir le traitement digitalique.

8e OBSERVATION : - STAUFFER (121)

- Petite fille de 7 mois, hospitalisée pour hépatomégalie et anémie.

- L'examen retrouve un foie qui atteint la crête iliaque.

- La laparotomie montre un envahissement des 2 lobes du foie par une tumeur.

- L'histologie permet de porter le diagnostic d'hémangio-endothéliome.

- Aucun traitement spécifique n'est entrepris.

- L'enfant est revue 15 ans plus tard, en bonne santé, avec un examen normal.

9e OBSERVATION : - LEE (81)

- Enfant de 5 mois 1/2 chez lequel on découvre une tumeur du foie.

- Une biopsie large est effectuée et l'étude histologique fait le diagnostic d'hépatome embryonnaire.

- Compte tenu de l'importance de la tumeur et de l'état de l'enfant, aucune thérapeutique n'est entreprise et l'enfant est rendu à sa famille dans un état désespéré.

- Un an plus tard l'enfant est en vie !

- Le foie a diminué de volume. La radiographie de l'abdomen montre l'existence de calcifications qui se projettent dans l'aire du foie.

- Cette évolution exceptionnelle fait revoir les coupes histologiques par différents anatomo-pathologistes qui confirment le diagnostic d'hépatoblastome.

- En 1956, l'enfant à 10 ans, est en bonne santé et ses fonctions hépatiques sont normales.

- En 1973 SWEENEY (123) reprend le dossier.

Il s'agit à cette époque d'un adulte en bonne santé, ayant un développement normal et qui, ajoute l'auteur américain, "a un emploi très bien rémunéré mais a eu beaucoup de mal à avoir une assurance-vie compte tenu de son passé pathologique... !".

- Les coupes histologiques sont alors ré-examinées et pour SWEENEY :

  - Il existe effectivement des aspects ressemblant à un hépatoblastome de type "fetal-type-cells" dans la classification d'ISHAK et GLUNZ, car il y a très peu de modification par rapport aux hépatocytes normaux.

- On retrouve des foyers d'hématopoïèse.

- Cependant la conservation d'une architecture lobulaire ; le rapport nucléo-cytoplasmique normal ; l'absence de mitose ; l'existence de dilatations sinusoïdes avec de nombreux vaisseaux tortueux, doivent faire reclasser cette tumeur dans le cadre des hémangio-endothéliomes.

10e OBSERVATION : - PELLERIN (103)

- Enfant hospitalisé pour tumeur du foie.

- L'examen histologique après laparotomie fait porter le diagnostic d'hépatoblastome.

- L'état de développement de la tumeur, ainsi que l'état clinique de l'enfant, font abandonner toute thérapeutique et l'enfant est rendu à sa famille, avec un pronostic désespéré.

- L'enfant survit, puis est suivi régulièrement et 6 ans plus tard est revu en bonne santé, avec une régression quasi-totale de sa tumeur.

- L'étude histologique est reprise, et confirme le diagnostic d'hépatoblastome.

Mais devant cette évolution, l'auteur pense qu'il s'agit probablement d'une tumeur de type hamartome.

TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE SPONTANEMENT REGRESSIVES

	SEXE - AGE	DIAGNOSTIC INITIAL	TEMPS DE RECUL
1	♀ - 6 mois	Hémangio endothéliome	10 ans
2	♀ - 4 mois 1/2	Hémangiomatose multi-nodulaire	1 an
3	- - 33 jours	Hémangio endothéliome	1 an 1/2
4	♀ - 16 jours	Hémangiomatose multi-nodulaire	2 ans
5	♀ - 3 mois 1/2	Hémangiomatose	?
6	- - 2 mois 1/2	Hémangio endothéliome	2 ans
7	- - 7 mois	Hémangiomatose multi-nodulaire	8 mois
8	♀ - 5 mois	Hémangio endothéliome	15 ans
9	♂ - 5 mois 1/2	Hépatoblastome	25 ans
10	- - -	Hépatoblastome	6 ans
11	♀ - 12 mois notre cas	Hépato-carcinome	3 ans 1/2

oOo

C O M M E N T A I R E S

A - CONCERNANT LES 8 CAS DE TUMEURS VASCULAIRES :

1 - Sur le plan du diagnostic, on peut remarquer que la symptomatologie clinique fut souvent bruyante. Si parfois l'aspect macroscopique a pu faire évoquer une tumeur maligne (43), l'examen histologique a toujours permis d'affirmer le diagnostic de tumeur vasculaire.

2 - La prédominance de ces tumeurs chez les filles est rapportée par tous les auteurs ; allant de 50 à 70 % des cas suivant les séries (4), (86).

3 - L'évolution comporte en règle une phase d'extension et d'aggravation rapide pouvant s'étendre sur les six premiers mois de la vie, suivie lorsque ce cap peut être franchi, d'une phase de stabilisation, voire de régression (1).

Mais bien qu'il ne s'agisse pas histologiquement de tumeurs malignes, l'évolution spontanée se fait le plus souvent vers la mort ; et les cas d'évolution favorable restent exceptionnels.

oOo

B - CONCERNANT LES 2 CAS D'HEPATOBLASTOMES :

1 - Ils constituent les 2 seuls cas publiés de tumeurs malignes primitives du foie spontanément régressives.

2 - Ils illustrent les difficultés rencontrées dans l'établissement du diagnostic histologique de ces tumeurs malignes.

3 - On reste frappé par le fait que dans ces 2 cas, le diagnostic initial d'hépatoblastome avait été confirmé par plusieurs anatomo-pathologistes, et que ce n'est qu'au vu de l'évolution favorable que ce diagnostic histologique a été contesté.

Enfin, si l'on considère l'hépatoblastome comme une tumeur dysgénétique embryonnaire, ne peut-on pas admettre la possibilité d'une telle évolution régressive, comme celle-ci peut se voir dans certains cas de neuroblastomes ?

oOo

D I S C U S S I O N

oOo

- A la lumière de ce qui vient d'être décrit concernant les quelques cas rapportés de tumeurs primitives du foie spontanément régressives, l'observation de la petite Christelle V... mérite à plus d'un titre d'être reprise et discutée.

- La clinique, la biologie, la chirurgie ont permis d'affirmer le diagnostic de tumeur primitive du foie. L'histologie a initialement fait porter le diagnostic d'hépatome malin très différencié. Mais l'évolution spontanément régressive de cette tumeur, surprenante et tout à fait exceptionnelle a conduit à un nouvel examen des coupes histologiques.

Examen rendu d'autant plus nécessaire, que nous n'avons pas retrouvé de cas identique dans tous les travaux consultés. En effet, dans les rares cas où le diagnostic initial fut celui de tumeur maligne (LEE - PELLERIN). Le ré-examen à distance des coupes histologiques, a réfûté ce diagnostic, pour porter dans un cas celui d'hémangio endothéliome et dans l'autre cas celui d'hamartome. Il faut noter cependant que dans ces deux exemples, la révision du diagnostic n'a été faite que devant la constatation d'une évolution spontanément favorable, alors qu'au stade initial plusieurs anatomo-pathologistes avaient confirmé le diagnostic de malignité.

Pour ce qui est de l'observation de Christelle V..., l'étude anatomique, macroscopique et microscopique de la tumeur apporte les éléments suivants :

I - ETUDE MACROSCOPIQUE :

Il s'agit d'une tumeur développée dans le foie gauche, envahissant la région hilaire, avec existence de nodules tumoraux dans le foie droit.

Cette tumeur a un aspect encapsulé, plus ou moins kystique, à contenu nécrotique et hémorragique.

- Sur cette constatation, il semble que l'on puisse éliminer :

  - un foyer nodulaire hyperplasique
  - un lobe accessoire
  - un adénome solitaire
  - une tumeur vasculaire.

Par contre on peut évoquer :

  - une tumeur maligne ou
  - un hamartome.

II - EXAMEN HISTOLOGIQUE :

- Il montre sur les différents fragments examinés, un tissu purement épithélial, fait d'hépatocytes très voisins des hépatocytes normaux, mais de taille plus petite, à cytoplasme éosinophile.

- Il n'y a pas de composante mésenchymateuse et, il s'agit bien d'un foie tumoral, car les hépatocytes présentent une prolifération anarchique ; l'architecture trabéculaire est normale ; il n'y a pas d'espace porte visible.

- Cependant on ne retrouve aucun caractère cytologique de malignité.

- La nature épithéliale de cette tumeur, permet d'éliminer de toute évidence :

  - toutes les tumeurs mésenchymateuses (tumeurs vasculaires, hamartomes mésenchymateux, kyste)
  - un tératome

- L'aspect très différencié des hépatocytes permet d'éliminer :

  - un hépatome embryonnaire qui par définition présente des hépatocytes

peu différenciés.

Par contre sur ce seul examen histologique on pourrait évoquer :

- un nodule de régénération sur cirrhose : mais l'histoire clinique, l'examen macroscopique de la tumeur permettent d'éliminer ce diagnostic.

- Une réaction cellulaire anarchique sur traumatisme ancien : mais là encore l'histoire clinique et l'aspect macroscopique font éliminer une telle hypothèse.

Aussi parmi les diagnostics que l'on peut encore évoquer, on retient :

- un hamartome hépatocytaire ou "Parenchymal hamartoma"
- une hyperplasie nodulaire multiple
- un hépatoblastome type foetal, trsè différencié à composante épithéliale unique
- un hépato carcinome très différencié.

1 - Un Hamartome hépatocytaire ou "Parenchymal Hamartoma"

Entité décrite par R.C. TATE (124), qui en rapporte dix cas, rappellant que le diagnostic en est particulièrement difficile et que bien souvent les tumeurs sont dénommées de façon tout à fait variable : adénome, hépatome bénin, ou hamartome.

Dans ce cas l'étude histologique montre un tissu conjonctif qui peut contenir de nombreux canalicules biliaires et des lymphocytes, donnant à la lésion une apparence de cirrhose. Mais l'architecture en est très différente, les amas d'hépatocytes étant organisés autour de zones centrales de tissu conjonctif avec canalicules biliaires et vaisseaux.

Il semble que ce diagnostic puisse être ici éliminé. L'absence de tissu conjonctif au sein de la tumeur, ainsi que la différence architecturale permettent de le réfuter.

2 - Un adénome ou hépatome bénin :

Il s'agit d'une tumeur très rare chez l'enfant.

Elle est en règle encapsulée, formée d'hépatocytes voisins de l'hépatocyte normal mais de plus petite taille. L'architecture du tissu normal a disparu, il n'y a ni espace porte ni canaux biliaires. Les amas cellulaires sont plus ou moins séparés par des travées de sclérose.

- Ce diagnostic ne peut être porté qu'après l'examen de nombreux fragments et reste pour de nombreux auteurs particulièrement difficile, (COUINAUD - EDMONDSON - PAGES - QUEVAUVILLIERS - TATE). En effet, la distinction d'avec un hépato-carcinome est d'autant plus délicate, que certains hépatocarcinomes peuvent ne pas comporter les critères tissulaires et cellulaires habituels de malignité, et que certaines transformations malignes de ces adénomes ont été signalées.

- Ce diagnostic pourrait être ici évoqué mais les constatations chirurgicales et l'aspect macroscopique permettent d'éliminer une telle hypothèse.

3 - Une hyperplasie multinodulaire ou "multiple nodular hyperplasia" (EDMONDSON).

C'est une tumeur qui réalise la dissémination de foyers nodulaires hyperplasiques au sein du parenchyme hépatique. Son aspect en impose souvent pour une tumeur maligne.

4 - Un hépatoblastome type foetal (ISHAK et GLUNZ)

L'aspect habituel est celui d'une tumeur entourée d'une pseudo-capsule de tissu conjonctif. Les hépatocytes sont organisées en bandes de quelques cellules superposées, (deux en général). Des canalicules biliaires peuvent être observés entre les amas cellulaires qui restent séparés par des sinusoïdes.

Les cellules hépatiques sont polyédriques, plus petites que les

hépatocytes normaux ; le cytoplasme est acidophile. Certaines cellules sont vacuolaires et contiennent des lipides et du glycogène. Parfois des foyers d'hématopoïèse intra-tumorale sont retrouvés. On retrouve en règle, des signes cellulaires de malignité.

Cette description histologique évoque par certains aspects, le cas rapporté dans ce travail. Cependant l'absence d'anomalies nucléaires, ainsi que de tout signe cellulaire de malignité doit faire rester très prudent dans l'affirmation de ce diagnostic.

5 - Enfin, un hépato carcinome très différencié :

Il s'agit d'une tumeur semblable à celle rencontrée chez l'adulte, et qui se voit surtout chez les enfants de plus de 5 ans. Cette tumeur présente une architecture trabéculaire ; chaque amas cellulaire étant séparé des autres par des sinusoïdes à bordure endothéliale. Les cellules ressemblent aux hépatocytes normaux mais ont habituellement de plus grande taille.

Là encore, malgré certaine similitude histologique, l'absence de signe de malignité, ainsi que l'évolution spontanément régressive, ne permettent pas d'aller plus loin dans l'affirmation de ce diagnostic.

Au terme de cette discussion, il apparaît que trois hypothèses diagnostiques restent soulevées, sans que l'étude anatomo-pathologique permette de trancher.

S'agit-il d'un hépatome bénin, d'une hyperplasie multinodulaire ou d'une tumeur maligne très différenciée ?

L'évolution spontanément régressive, semble d'après les observations rapportées précédemment être plutôt un argument en faveur d'une tumeur bénigne.

Cependant l'existence de tumeurs malignes ayant une telle évolution (EVERSON) vient nuancer cette affirmation. Aussi tout en reconnaissant le caractère très exceptionnel d'un tel fait, ne peut-on pas admettre qu'une tumeur hépatique maligne primitive puisse être à évolution favorable ?

A la suite de BOLANDE (20) ne peut-on pas considérer dans le cas de tumeurs embryonnaires, "la possibilité de l'existence de facteurs de régression spécifique, exerçant leur action sur un matériel génétique inducteur du cancer" ?

oOo

C O N C L U S I O N

o0o

- Le diagnostic d'une tumeur primitive du foie en dehors de toute ressource thérapeutique, chez une fillette de un an, dont l'évolution fut spontanément régressive, et pour laquelle nous avons actuellement un recul d'observation de trois ans et demie, a été l'occasion d'un rappel des données générales sur les tumeurs primitives du foie de l'enfant, et d'une mise au point sur l'état actuel de la classification anatomo-pathologique de ces tumeurs.

- Comme nous l'avons vu, la clinique et la biologie permettent souvent d'apporter le diagnostic de tumeur du foie. Mais celui-ci doit être confirmé par l'artériographie sélective qui renseigne sur la nature et surtout sur la topographie de la tumeur. Ce bilan doit précéder la laparotomie exploratrice et la biopsie chirurgicale, seul examen capable d'en préciser la nature histologique.

Cependant la classification anatomo-pathologique de ces tumeurs primitives du foie reste difficile. Cette difficulté est due à leur très grande variété histologique et à l'impossibilité d'affirmer le caractère bénin ou malin de certaines d'entre elles.

Seules les conceptions modernes sur l'embryogénèse hépatique aident à la compréhension de ces tumeurs et tentent d'apporter une explication à leur extrême diversité histologique, en suggérant l'existence d'un véritable "blastème hépatique" à potentialités multiples qui pourrait entraîner des différenciations cellulaires tant épithéliales que mésenchymateuses.

Quoiqu'il en soit, le pronostic de ces tumeurs du foie est sombre, et reste conditionné par la précocité du diagnostic et les possibilités d'exérèse chirurgicale, seul traitement actuellement efficace. Mais si cette exérèse entraîne la guérison dans la plupart des cas de tumeurs bénignes, en dehors des tumeurs vasculaires du type hémangio-endothéliome ou hémangiomatose, il n'en est pas de même dans le cas des tumeurs malignes où comme nous avons pu le constater, les longues survies au-delà de cinq ans sont encore rares.

D'autre part l'analyse des cas de tumeurs primitives du foie à évolution spontanément régressive, retrouvés dans la littérature permet d'apporter les

conclusions suivantes :

1 - ces évolutions favorables en dehors de toute thérapeutique sont exceptionnelles, et nous n'en avons retrouvé qu'une dizaine de cas.

2 - Sur ces cas, huit fois il s'est agi de tumeurs vasculaires bénignes du type hémangio-endothéliome, pour lesquelles cette évolution est actuellement bien connue. Deux fois seulement le diagnostic initial fut celui d'hépatoblastome. Mais diagnostic infirmé au vu d'une telle évolution favorable, pour finalement porter dans un cas celui d'hémangio-endothéliome et dans l'autre celui d'hamartome.

3 - Quant à l'observation rapportée ici, un nouvel examen histologique n'a pas permis d'affirmer un diagnostic, et diverses hypothèses restent soulevées :

- hépatome bénin ?
- foyers multinodulaires hyperplasiques ?
- hépato carcinome très différencié ?

Mais plus que l'évolution favorable, l'absence de tout critère cellulaire de malignité oblige à une grande prudence quant à l'affirmation de la nature maligne de cette tumeur.

Enfin, dans le cas de tumeur primitive du foie chez l'enfant, en dehors de toute ressource thérapeutique, quelle que soit la nature histologique et malgré le caractère inquiétant de l'aspect macroscopique et microscopique, il ne faut pas perdre de vue la possibilité d'une évolution spontanément régressive. Celle-ci malgré son caractère exceptionnel peut tempérer le pronostic si péjoratif de ces situations.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur R. LAPLANE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur E. FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

oOo

1 - AICARDI J. et NEZELOF C. -

Hémangiomatose multi-nodulaire du foie du nourrisson. Commentaires anatomo-cliniques à propos de 4 observations.
Arc. Franç. Pédiat., 1963, 20, 933.

2 - ALAGILLE D. et Coll. -

Hépatectomie règlée pour tumeur du foie.
Rev. Int. Hépat., 1961, 11, 835.

3 - ALAGILLE D. -

Les gros foies du nourrisson et de l'enfant.
Rev. Prat. PARIS, 1962, 12, 3.453.

4 - ALAGILLE D., BORDE J., LE TAN VINH, GUBLER J.P., COCHARD A.M., WUCHER R. -

Les tumeurs vasculaires du foie chez le nourrisson. Classification anatomo-clinique à propos de 6 observations.
Rev. Int. Hépat., 1966, 16, 71.

5 - ALCADE V.M., STRASMAN H.S. -

Primary carcinoma of liver in infancy and childhood.
Amer. J. Dis. Child. 1962, 104, 245.

6 - ALPERT S. -

Right hepatectomy for hamartoma in an eleven month olf infant A case report.
Ann. Surg. - 1967, 165, 286.

7 - ALPERT M.E., SEELER R.A. -

Alpha foeto protein in embryonal hepatoblastoma.
J. Pédiat., 1970, 77, 1.058.

8 - ANDERSEN D.H. -

Tumors of infancy and childhood.
CANCER, 1951, 4, 890.

9 - ANDRIEU J. -

A propos de l'existence de l'alpha foeto protéine en dehors de l'hépatome.
Presse Méd., PARIS, 1971, 79, 1.595.

10 - AREY J.B. -

Abdominal masses in infants and children.
Pédiat. Amer, 1963, 10, 665.

11 - ASSI G., BRUNAT M., GILLY J., MICHEL M., MOLLARD P. -

Tumeurs malignes primitives du foie de l'enfant.
Pédiatrie, LYON, 1973, 28, 505.

12 - BAGSHAWE A., PARKER A.M. -

Age distribution of Alpha foeto proteine in hepato cellular carcinoma.
LANCET, LONDON, 1970, 2, 268.

13 - BELANGER L., BELANGER M. -

Diagnostic de l'Hépatome par technique immunologique. Investigations cliniques préliminaires des foeto protéines.
LAVAL Médical, QUEBEC, 1970, 41, 607.

14 - BENSABAT S. -

A propos d'un cas de lymphangiome kystique du foie chez l'enfant.
Thèse, PARIS, 1966, n° 517.

15 - BIENAYME J., PRAWERMAN A. -

Hamartome du foie chez l'enfant à l'exclusion des angiomes. Six observations.
Ann. Chir. Infant., PARIS, 1969, 10, 399.

16 - BIGELOW N.H., WRIGHT A.W. -

Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood.
CANCER, 1953, 6, 170.

17 - BLAXLAND LEVICK, RUBIE J. -

Haemangio endothelioma of the liver simulating congenital Heart disease in an infant.
Arch. Dis Child, 1953, 28, 49.

18 - BLUMENFELD T.A., FLEMING I.D., JOHSON W.W. -

Juvenile Hemangio endothelioma of the liver. Report of a case and review of the literature.
CANCER, 1969, 24, 853.

19 - BOCQUET L., CRUVEILLER J., LAFOURCADE J. -

A propos des cancers primitifs du foie de l'enfant.
Journées Parisiennes de Pédiatrie. PARIS, 1966, 213.

20 - BOLANDE R.P. -

Benignity of neonatals tumors and concept of cancer repression in early life.
Amer. J. Dis. Child., 1971, 122, 12.

21 - BUFFE D., RIMBAUT C. -

L'alpha foeto protéine, dans les atteintes hépatiques et les maladies métaboliques de l'enfant.
BIOMEDECINE, 1973, 19, 172.

22 - BURTIN P. -

Foeto protéine et hépatomes.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1969, 14, 553.

23 - CHAMPEAU M., ARSAC M., PINEAU P. -

Cancer primitif du foie chez l'enfant reconnu par angiographie et traité par exérèse et anti-mitotique.
Sem. Hôp. PARIS, 1968, 44 A., 40, 1.991.

24 - CHAPTAL J., JEAN R., ROUSTAN J., Mme. D. DOSSE. -

Hamartome hépatique du nourrisson.
PEDIATRIE., LYON, 1963, 18, 209.

25 - CHELLOUL N., ROUJEAN J. -

A propos des hamartomes hépatiques.
Sem. Hôp., PARIS, 1968, 44, 1.238.

26 - CHRISTOPHERSON N.M., COLLIER H.S. -

Primary benign liver - cells tumors in infancy and childhood.
CANCER, 1953, 6, 853.

27 - CHUN YU. -

Primary carcinoma of the liver ; its diagnosis by selective celiac arteriography.
Amer. J. Roentgenol. 1967, 99, 142.

28 - CLATWORTHY H.W., BOLES J.R., NEWTON W.A. -

Primary tumors of the liver in infants and children.
Arch. Dis Child., 1960, 35, 22.

29 - CLATWORTHY H.W., BOLES E.T., KOTTMEIER P. -

Liver tumors in infancy and childhood.
Ann. Surg. 1961, 154, 475.

30 - CLELAND R.S. -

Benign and malignant tumors of the liver.
Pediat. Amer., 1959, 6, 427.

31 - CLOT J.P., CHIGOT J.P. -

Hépatectomie et cancer du foie.
Gaz. Méd. France - 1973, 80, 3.405.

32 - COHN R. -

Righy Hepatic Lobectomy in children.
Amer. J. Surg. 1969. 118, 512.

33 - COLIN P.P., CLERMONT J. -

Cancer primitif du foie chez l'enfant.
Union Médicale du Canada - 1965, 94, 579.

34 - COUINAUD G. -

Hépatectomies - Résections gauches - A propos de 21 observations personnelles.
Presse Méd. PARIS, 1967, 75, 275.

35 - COUINAUD C. -

Les tumeurs bénignes du foie.
Gaz. Méd. France, 1973, 80, 3.391.

36 - CRISMER R., DREZE CH., NAOME J. -

Hépatome nodulaire à marche lente chez une fillette de 12 ans.
Arch. Mal. Appar. Digest., 1963, 52, 1.263.

37 - CROCKER D.W. and CLELAND R.S. -

Infantile hemangio-endothelioma of the liver.
PEDIATRICS, 1957, 19, 168.

38 - CRUVEILLER J., LAFOURCADE J., VALLEE G., BOCQUET L., LAURENT M., TURPIN J. -

L'hémangiomatose hépatique congénitale. Etude clinique et scintigraphique d'un cas à évolution favorable.
Sem. Hôp. PARIS, 1965, 41, 3.049.

39 - DAYRAS J.C., ROUJEAU J., CHAVANNES L., Mme. RATHLE. -

Hamartome hépatique du nourrisson.
Arch. Franç. Pédiat., 1966, 23, 963.

40 - DEHNER L.P., ISHAK K.G. -

Vascular tumors of the liver in infants and children. A study of 30 cases and review of the literature.
Arch. Path., 1971, 92, 101.

41 - DIRIART H., POUJOL J., ISIDOR P. -

Angio-mésenchymome (hamartome) hépatique du nouveau-né et érythro-leucémie.
Arch. Franç. Pédiat., 1963, 20, 484.

42 - EL DOMEIRI A.A., HUVOS A.G., and All. -

Primary malignant tumors of the liver.
CANCER, 1971, 27, 7.

43 - EDMONSON H.A. -

Differential diagnosis of tumors and Tumor-like lesions of liver in infancy and childhood.
Amer. J. Dis. Child., 1956, 91, 168.

44 - ESTAVOYER J.M. -

Les tumeurs malignes primitives du foie chez l'enfant.
Thèse. BESANCON. 1973, n°

45 - ETIENNE J.P., BUFFET C., CHAPUT J.C. -

Diagnostic général et explorations des tumeurs malignes du foie.
Rev. Prat. PARIS, 1974, 24, 2.953.

46 - EVERSON T.O. -

Spontaneous regression of cancer.
Ann. Surg., 1956, 144, 366.

47 - EXELBY P.R., EL DOMEIRI A.A., HUVOS A.G., and BETTIE E.J. -

Primary malignant tumors of the liver in children.
J. Pédiat. Surg., 1971, 6, 272.

48 - DE LORIMIER A.A., SIMPSON E.R., BAUM R.S., CARLSON E. -

Hepatic artery ligation for hepatic hemangio matosis.
New. Engl. J. Méd. 1967. 277, 333.

49 - FISH J.C., CARY M.C. -

Primary cancer of the liver in childhood.
Arch. Surg. Chicago, 1966. 93, 355.

50 - FLORENTIN P., RAUBER G., MACINOT C. -

Hépatoblastome chez le nouveau-né.
Ann. Ana. Path., 1956, 1, 507.

51 - FONTAINE G., DUPONT A., DEMAILLE A. -

A propos d'un cas d'hépatome malin du nourrisson.
LILLE Médical, 1966, 11, 789.

52 - FORISSIER J. -

Tumeurs bénignes du foie chez l'enfant.
Thèse. LYON. 1970, n° 189.

53 - FOURNIER A., DESORGHER G., PAULI A., DUCOULOMBIER H., COUSIN J. -

Hémangiome du foie du nouveau-né.
Journal des Sciences Médicales de LILLE, 1966, 84, 263.

54 - FOST N.C., ESTERLY N.B. -

Successful treatment of juvenile hemangiomas with prednisone.
J. Pédiat., 1968, 72, 351.

55 - FRAUMENI J.F., MILLER R.W., HILL J.A. -

Primary carcinoma of the liver in childhood. An epidemiologic study.
J. Nat. CANCER Inst., 1968, 40, 1.087.

56 - GASSNER M., GROB P.J. -

Alpha foeto protein, hepatom un teratom.
SCHWEIZ MED. WSCHR. 1972, 102, 465.

57 - GAUBERT. -

Tumeurs malignes du tube digestif et de ses annexes chez l'enfance.
Une expérience de 15 ans.
PEDIATRIE. LYON, 1965, 20, 545.

58 - GROSS R.E., and LODD W.E. -

Abdominal surgery of infancy and childhood.
Philadelphia : B. SAUNDERS and Co., 1953, 532.

59 - Melle. GRUMBACH R., BOUREAU M., DRAPEAU P. -

Hépatoblastome chez un enfant de 7 ans. Hépatectomie, recul de 2 ans.
Arch. Mal. Appar. Digest., 1963, 52, 1.325.

60 - GRUNER M. -

Tumeurs du foie de l'enfant.
Entretiens de BICHAT. Chir. et Spécial. Exp. Sc. Fçse. 1969, 129.

61 - HARTEMAN E., GILLY J., CAMPO-PAYSAA A., LARBRE F. -

Hamartome hépatique du nourrisson.
Revue Lyonnaise de Médecine. 1969, 18, 423.

62 - HAYET J. -

Nécessité et difficultés du diagnostic précoce des tumeurs du foie chez le jeune enfant.
Thèse. PARIS, 1963, n° 399.

63 - HENSON S.W. JZ., GRAYH K., and DOCKERTY M.B. -

Benign tumors of the liver.
Surg. Gynec. Obstet. 1956. 103, 327.

64 - HERMANN R.E. -

Chemotherapy, radiotherapy and hepatic lobectomy for hepatoblastoma in an infant.
SURGERY St. Louis. 1970, 68, 383.

65 - HERNANDEZ C. -

Angiographie des tumeurs bénignes du foie.
Actualités hépatogastro-entérologiques de l'HOTEL DIEU, 1967, n° 4.

66 - ISHAK K.G., GLUNZ P.R. -

Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood. Report of 47 cases.
CANCER. 1967, 20, 396.

67 - ISHIDA M., TSUCHIDA Y., SAITO S. -

Mesenchymal hamartoma of the liver case report and literature review.
Ann. Surg., 1966, 164, 175.

68 - ITO J., and WARREN W.J. -

Hepatoblastoma and hepatoma in infancy and childhood.
Arch. Path. 1969, 87, 259.

69 - KASBI P. -

Contribution à l'étude des hamartomes du foie.
Thèse. PARIS, 1967, n° 272.

70 - KASAI M., et Coll. -

Successful total right hepatic lobectomy for primary hepatoma in an infant.
SURGERY, 1963, 54, n° 2, 351.

71 - KASAI M., WATANABE I. -

Histologic classification of liver-cell carcinoma in infancy and childhood.
CANCER PHILAD., 1970, 25, 551.

72 - KATZMAN H.E. -

Mesenchymal hamartoma of the liver.
J. Pédiat. Surg., 1972, 7, 71.

73 - KAUFFMAN S.L., STOUT A.P. -

Malignant hemangio endothelioma in childhood.
CANCER PHILAD., 1961, 14, 1.186.

74 - KEELING J.W. -

Liver tumors in infancy and childhood.
Journal of Pathology, 1971, 103, 69.

75 - KEMPF J., KORN R. -

Le cancer primitif du foie de l'enfant.
Ann. Anat. Path., 1956, 1, 514.

76 - KOOP C.E. -

Abdominal tumors in infants and children.
Arc. Dis. Child., 1960, 35, 1.

77 - KUMAR R. -

Primary carcinoma of the liver in infancy. Report of a case with review of the literature.
Indian. J. Pédiat., 1966, 33, 107.

78 - LABRUNE M., LEBRUN G., HASSAN M., LEFEBURE J. -

Etude radiologique des tumeurs du foie de l'enfant.
Arch. Franç. Pédiat., 1970, 27, 992.

79 - LABRUNE M., LEBRUN H., LEFEbVRE J. -

Etude radiologique des tumeurs du foie de l'enfant. A propos de 26 observations.
Arch. Franç. Pédiat., 1971, 28, 465.

80 - LASCARI A.D. -

Vincristine therapy in an infant with probable hepatoblastoma.
PEDIATRICS. 1970, 45, 109.

81 - LEE C.M., NEWSTEDT J.R., SIDDALL H.S. -

Large abdominal tumors of childhood.
Ann. Surg., 1956, 143, 803.

82 - LE TAN VIHN, RIVRON J., OBALDIA A., CANLORBE P., LELONG M. -

Hémangiome multinodulaire du foie exprimé cliniquement par un syndrome d'insuffisance cardiaque.
Arch. Franç. Pédiat., 1959, 16, 808.

83 - LEWICK C.B., RUBIE J. -

Hemangio endothelioma of the liver.
Arch. Dis. Childh. 1953. 28, 49.

84 - LLOYD D.OV, ANGELL J.C. -

Right hepatic lobectomy operative technique.
Brit. J. Surg., 1957, 45, 113.

85 - LUND J.S. -

Congenital hemangio-endotheliosarcoma of the liver.
Acta Paediat. UPPSALA. 1968, 57, 354.

86 - M.C. LEAN R.H. et Coll. -

Multinodular hemangiomatosis of the liver in infancy.
PEDIATRICS. 1972. 49, 563.

87 - M.C. DONALD P. -

Hepatic tumors in childhood.
Clin. Radiol. 1967, 18, 74.

38 - MAWAS C., BUFFE B., LEMERLE J., Melle. SCHWEISGUTH O., BURTIN P. -

Recherche immunologique de l'alpha foeto protéine en fétuine dans les tumeurs primitives du foie et les tératomes malins de l'enfant.
Arch. Franç. Pédiat. 1969, 26, 779.

89 - MITROFANOFF P., et JUSKIEWENSKI S. -

Les tumeurs primitives du foie chez l'enfant.
Rev. Prat. PARIS, 1974, 24, 3.039.

90 - MISUGI K. and Coll. -

Classification of primary malignant tumors of liver in infancy and childhood.
CANCER PHILAD., 1967, 20, 1.760.

91 - MOSS A.A., CLARK R.E., et Coll. -

Angiographie appearance of benign and malignant hepatic tumors in infants and children.
Amer. J. ROENTGENOL. 1971. 113, 61.

92 - NEBESAR R.A., POLLARD J.J., CAPT D.L., STONE. -

Angiographic diagnosis of malignant disease of the liver.
Radiology. 1966. 86, 284.

93 - NECHAUD B., ECONOMOPOULOS P., URIAL J. -

Fréquence d'apparition des foeto protéines dans le sérum des malades atteints d'hépatopathies diverses.
Presse Méd. PARIS. 1969, 77, 1945.

94 - NEIMANN N., RAUBER G., MANCIAUX M. -

Les tumeurs malignes du foie chez l'enfant.
Rev. Int. Hepat., 1963, 13, 81.

95 - NEIMANN N., PIERSON M., HOEFFEL J. Cl., BOURGEOIS J.M., Melle M.C. BRETAGNE. -

Les tumeurs abdominales de l'enfant. A propos de 114 observations.
Annales Médicales de NANCY, 1968, 7, 1.281.

96 - NEZELOF C.H., SARRUT J. -

Tumeur mésenchymateuse pseudo-kystique du foie chez un nouveau-né (hamartome).
Sem. Hôp. PARIS, 1957, 33, 3.120.

97 - NIKAIDOH H., BOGGS J., SWENSON O. -

Liver tumors in infants and children.
Arch. Surg. CHICAGO, 1970, 101, 245.

98 - NINARD B. -

Tumeurs du foie.
Ed. : LE FRANCOIS, PARIS, 1950.

99 - PACKARD G.B., PALMER H.D. -

Primary neoplasme of the liver in infants and children.
Ann. Surg., 1955, 142, 214.

100 - PAGES A., MARTY C.H. -

Les dysgénésies hépatiques.
Arch. Anat. Path., 1967, 15, 215.

101 - PAGES A., MARTY C.H. -

Les tumeurs du foie chez l'enfant.
Gaz. Méd. FRANCE, 1973, 80, 3.377.

102 - PAYET. -

Considérations diagnostiques et étiologiques sur les Cancers primitifs du foie.
Presse Méd. PARIS, 1965, 73, 1.995.

103 - PELLERIN D., KLISZOWSKI J., O. SCHWEISGUTH. -

Tumeurs malignes abdominales et pelviennes de l'enfant.
Mémoires de l'Académie de Chirurgie. 1965, 91, 851.

104 - PETERSON R., VARCO L.R., GODD R.A. -

A 5 year survival of in infant after surgical excision of an embryonal hepatoma.
PEDIATRICS. 1961. 27, 474.

105 - QUEVEAUVILLIERS J., NEUNA A., RONAT R., FERZLI G., de SAINT-MAUR P. -

A propos d'un cas d'hépatome bénin.
Ann. Méd. Interne. 1971, 122, 651.

106 - RICKHAM P.P. -

Les tumeurs du foie chez l'enfant.
MAROC Médical, 1969, 49, 543.

107 - RIEU D., MARTY C., FERRAN J.L. et Coll. -

Hamartome du foie chez le nourrisson.
Arch. Franç. Pédiat. 1972, 29, 1. 124.

108 - RILL A. -

Primarni sarkom jetre sa spontanom regresijom.
Acta. Méd. Iugoslavica - 1972. 26, 159.

109 - ROBBINS B.H., CASTLE R.F. -

Hemangiomas. Hepatic involment. Congestive failure.
PEDIATRICS. 1965. 35, 868.

110 - SANKALE M., MASSEYEFF R., CAMAIN R., et Coll. -

Diagnostic de carcinome primitif du foie par la mise en évidence dans le sérum d'une Alpha 1 - globuline embryonnaire.
Presse Méd. PARIS, 1968. 76, 2.047.

111 - SCHWEISGUTH O., LEMERLE J. -

Carcinologie infantile. Tumeurs du foie.
Concours Médical, Supplément n° 7, 1970, 65.

112 - SELKE A.C., CORNELL S.H. -

Infantile hepatie hemangio endothelioma.
Amer. J. Roentgenol. 1969, 106, 200.

113 - SHAH J.P., GOLDSMITH H.S., HUVOS A.G. -

Hamartomas of the liver.
SURGERY. 1970, 68, 778.

114 - SHORTER R.G. -

Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood. Report of 11 cases and review of the literature.
PEDIATRICS. 1960, 25, 191.

115 - SILBER D.L., SOPER R.T., KENT T.H. -

Life threatening mesenchymal hamartoma of the liver.
J. Pédiat. Surgery. 1970, 5, 471.

116 - SILVA ROSA. -

Carcinoma primario de higado en ninos.
Boll. Méd. Del Hospital Infantil de MEXICO. 1963, 20, 407.

117 - SMITH B.J., O'NEILL R.T. -

Alpha foeto protein occurrence in germinal celle and liver malignancies.
Amer. J. Méd. 1971, 51, 767.

118 - SMULDERS J., VAN GEFFEL R., DUSTIN P. -

Deux cas de cancer primitif de la travée hépatique chez le nourrisson avec hématopoïèse intra-tumorale.
Ann. Anat. Path. 1956. 1, 493.

119 - SORSDAHL O.A., GAY B.B. -

Roentgenologic features of a primary carcinoma of the liver in infants and children.
Amer. J. Roentgenol. 1967. 100, 117.

120 - STAHL W.M. -

Radical right hepatic lobectomy for hepatoblastoma in infancy - five year survival.
N.Y. St. J. Méd. 1972, 72, 2.083.

121 - STAUFFER U.G., RICKHAM P.P., GINDRAT A. -

Primäre lebertumoren im kindesalter.
Helv. Paediat. Acta. 1973. 28, 239.

122 - SWEED A., WEINBERG T. -

Hemangio endothelioma of the liver in infancy.
Amer. J. Dis. Child., 1950, 80, 436.

123 - M.C. SWEENEY W.J., and Al. -

Spontaneous regression of a putative childhood hepatoma.
Amer. J. Dis. Child. 1973, 125, 596.

124 - TATE R.C. -

Parenchymal hamartoma of the liver in infants and children.
Amer. J. Surg. 1972, 123, 346.

125 - TIEN YU LIN et Coll. -

Primary carcinoma of the liver in infancy and childhood. Report of 21 cases, with resection in 6 cases.
SURGERY. 1966. 60, 1.275.

126 - TOULOUKIAN R.J. -

Hepatic hemangio endothelioma during infancy pathology, diagnosis and treatment with presuisone.
PEDIATRICS. 1970, 45, 71.

127 - VERGER P., GUILLARD J.M., CIXOUS P., LAIGLE J.L. -

Un cas d'hémangiomatose multi-nodulaire du foie à évolution favorable.
Arch. Franç. Pédiat., 29, 1.115.

128 - VIGNOLI R. -

Tumeurs hépatiques rares. Problèmes nosologiques, essai d'interprétation.
Thèse MARSEILLE. 1963, n° 26.

129 - WATKINS G.L. -

Primary carcinoma of the liver in an infant. - Right lobectomy with six year survival.
Ann. Surg., 1965, 162, 264.

130 - WEISS Y., MARLEAU D., SICOT P., FAUVERT R. -

La scintigraphie hépatique.
Rév. Prat. PARIS. 1971, 21, 2.039.

131 - WILSON H., WOLF R.Y. -

Hepatic lobectomy. Indication. Technic and results.
SURGERY. 1966. 59, 472.

132 - YARBROUGH S.M., EVASHWICK G. -

A case of teratoma of the liver with fourteen-years post-operative survival.
CANCER PHILAD. 1956. 9, 848.

oOo